

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der JOHANNES GUTENBERG – Universität in Mainz

Thrombozytenaggregationsmessungen bei Patienten
mit oraler Antikoagulantientherapie

Hanser

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der JOHANNES GUTENBERG – Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von JOACHIM VOGT
aus Boppard

Mainz
1978

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der JOHANNES GUTENBERG - Universität in Mainz

Thrombozytenaggregationsmessungen bei Patienten
mit oraler Antikoagulantientherapie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der JOHANNES GUTENBERG - Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von JOACHIM VOGT

aus Boppard

Mainz
1978

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. E. STRAUB

1. Gutachter: Prof. Dr. W. OHLER

2. Gutachter: Prof. Dr. J. FISCHER



Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
A <u>Einleitung</u>	1
B <u>Patientenkollektiv und Methodik</u>	4
I Beschreibung des Patientenkollektivs und des Vorgehens bei der Erfassung von Daten zu den einzelnen Patienten	4
II Die Methode des PAT III nach BREDDIN	8
III Blutentnahme und Gerinnungshemmung mit Natriumcitratlösung	15
IV Gewinnung von PRP durch Spontansedimentation	15
V Bestimmung der Thromboplastinzeit nach QUICK	15
VI Thrombozytenzählung in hypotoner Cocainlösung nach FEISSLY und LUDIN	16
VII Ergebnisse zu methodischen Fragestellungen	16
1 Einfluß der Thrombozytenzahl auf das Ergebnis des PAT III	16
2 Reproduzierbarkeit des PAT III an verschiedenen Meßtagen	25

VIII	Diskussion der Ergebnisse zu methodischen Fragestellungen	29
C	<u>Ergebnisse</u>	33
I	Verteilung der Patienten mit gesteigerter und nicht gesteigerter Aggregationsneigung im Gesamtkollektiv, geordnet nach Indikationen zur Antikoagulantienbehandlung und bei Risikofaktoren der Coronaren Herzkrankheit	33
II	Einfluß des Medikamentenkonsums auf die Aggregationsneigung	39
III	Zusammenhang zwischen Dauer der Antikoagulantienbehandlung und Aggregationsneigung	43
IV	Beziehung zwischen Aggregationsneigung und QUICK- Wert - Einstellung	45
D	<u>Diskussion</u>	47
I	Aggregationsneigung im Gesamtkollektiv und in Untergruppen thrombembolischer Erkrankungen	47
II	Risikofaktoren der Coronaren Herzkrankheit	51
III	Arzneimittelwirkungen	53
IV	QUICK- Wert bzw. Dauer der Antikoagulantienbehandlung	56
E	<u>Schlußbemerkungen</u>	59

F	<u>Zusammenfassung</u>	60
G	<u>Tabellenanhang</u>	62
I	Einzeldiagnosen zur Antikoagulantienbehandlung und Aggregationsneigung	62
II	Arzneimittelgebrauch und Aggregationsneigung	64
III	Einzelergebnisse im Rahmen der Vergleichsmessung	67
1	Versuchsreihe mit 10 ml Citratblut	67
2	Versuchsreihe mit 5 ml Citratblut Spontansedimentation - 5 Min - 193 G	70
3	Versuchsreihe mit 5 ml Citratblut Spontansedimentation - 1 : 1 - Verdünnung	72
H	<u>Literaturverzeichnis</u>	76

Abkürzungsverzeichnis

a_1 , a_2	-	Winkel α_1 , α_2 in Winkelgraden
Abb.	-	Abbildung
ADP	-	Adenosindiphosphat
AN	-	Aggregationsneigung
ATP	-	Adenosintriphosphat
B	-	Beschleunigung
C - AMP	-	Cyclo - Adenosinmonophosphat
CDBS	-	Coronare Durchblutungsstörung
E	-	Extinktion
EDVS	-	Erkrankungen des venösen Systems
EEUDV	-	Embolische Erkrankungen und deren Vorläufer
G	-	Beschleunigung von $9,81 \text{ m/sec}^2$
MA	-	Maximalamplitude
PAP	-	Plättchenarmes Plasma
PAT	-	Plättchenaggregationstest
PDBS	-	Periphere und cerebrale Durchblutungsstörung

- PF_{3,4} - Plättchenfaktor 3,4
- PH - Negativer dekadischer Logarithmus der
Wasserstoff - Ionenkonzentration
- PRP - Plättchenreiches Plasma
- PTT - Partielle Thromboplastinzeit
- QW - QUICK- Wert
- T - Transmission
- TI - Thromboseindex
- TR - Reaktionszeit in Minuten
- TZ - Thrombozytenzahl pro Mikroliter PRP
- 5 - HT - 5 - Hydroxytryptamin, Serotonin

A Einleitung

Hinweise auf die Bedeutung der Blutplättchen für die Thrombogenese finden sich bereits im Schrifttum des vergangenen und beginnenden zwanzigsten Jahrhunderts (BIZZOCZERO, 13; DEKHUYZEN, 30; EBERTH und SCHIMMELBUSCH, 34). Genauere Kenntnisse über ihre Funktion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen lieferten jedoch erst Untersuchungen im Verlauf der letzten zwanzig Jahre. BOUNAMEAUX (17) beobachtete 1959, daß Thrombozyten sich an das subendotheliale Bindegewebe anlagern. HOVIG (54), HUGUES und LAPIERE (55) und ZUCKER und BORRELLI (115) unterstreichen in diesem Zusammenhang die Rolle des Collagens als Auslöser von Adhäsion und Aggregation. GAARDER et al (40) erkannten 1961 eine aggregationsauslösende Substanz in Erythrozyten als ADP. Neben Thrombin (MUSTARD und PACKHAM, 77; HOLMSEN, 53) und Adrenalin (O'BRIEN, 80) üben Vasopressin (HASLAM und ROSSON, 47) und Serotonin (MITCHELL und SHARP, 75) ähnliche Wirkungen aus. Einige dieser Stoffe, ADP, Vasopressin, Adrenalin und Serotonin verklumpen Blutplättchen direkt, das heißt ohne Vermittlersubstanz (KATTLOVE, 58). Andere, Collagen und Thrombin, wirken über eine Freisetzung von ADP aus den Blutplättchen (KATTLOVE, 58). Auch Viren (SCHULZ und LANDGRABER, 97) und Gammaglobuline (BETTEX - GALLAND und LÜSCHER, 12), neben anderen Materialien (DAY und HOLMSEN, 29; HOLMSEN, 53; MUSTARD und PACKHAM, 77), können die Freisetzungsreaktion einleiten. Außer ADP werden dabei Serotonin, Calcium, ATP, Fibrinogen, Hydrolasen und beta- Glucuronidase von den Blutplättchen abgegeben (DEYKIN, 31). Solche Erkenntnisse wurden in jüngster Zeit durch Einblicke in die intrathrombozytäre Biochemie der Aggregation ergänzt (WEISS, 112). Wenn auch der heutige Wissensstand den

Entwurf eines vollständigen Bildes nicht zuläßt, so scheint die Mitwirkung von Actomyosin (GRETTÉ, 45; LÜSCHER und BETTEX - GALLAND, 70), Calcium (STATLAND et al, 101; ROBBLEE et al, 90) und C - AMP (BRODIE et al, 22; SALZMAN, 92) doch wahrscheinlich. Ergebnisse klinischer Studien, die mit den verschiedensten Methoden (BREDDIN, 18; BORN, 14; O'BRIEN, 81; SALZMAN, 93) bei thrombembolischen Erkrankungen gesteigerte Thrombozytenadhäsion und -aggregation feststellten (JÄGER et al, 56; KÖSTERING et al, 59; SALKY und DUGDALE, 91; FLEISCHMAN et al, 36; CHAUDHURI, 26; SCHARRER, 95), liefern neben rein wissenschaftlichen Fragestellungen eine weitere, praxisbezogene Begründung für die Beschäftigung mit der Funktion der Megakaryozytenabkömmlinge.

Dieses neue Wissen darf natürlich nicht dazu führen, den komplexen Vorgang der Thrombogenese auf Thrombozytenfunktionsstörungen zu reduzieren. Wichtige zusätzliche Fakten stehen ihnen gleichwertig gegenüber. So beschrieb EGEBERG (35) 1965 vermehrte Thrombosehäufigkeit in einer Familie mit angeborenem Antithrombinmangel. KORSAN - BENGTSEN (60) stellte bei Patienten mit Myokardinfarkt eine verkürzte Recalcifizierungszeit, verkürzte PTT, erhöhte Faktor VIII- und verminderte fibrinolytische Aktivität fest. Von anderen Autoren wird über gesteigerte Faktor V (OLWIN und FAHEY, 83)-, VII (ALEXANDER, 1)-, VIII (AMUNDSEN et al, 2; COOPERBERG und TEITELBAUM, 28)- und verminderte fibrinolytische (NILSSON und CRONBERG, 78; NILSSON und ISACSON, 79) Aktivität bei Thrombembolien berichtet. Alle aufgeführten Detailkenntnisse lassen sich zwanglos in die VIRCHOW'sche Trias (105) als Elementarkenntnis einbauen, die Gefäßwandschäden, Störungen der Blutzusammensetzung und Änderung der Blutströmungsgeschwindigkeit als prädisponierende Faktoren der Thrombose ansieht. Im venösen System wird die Thrombogenese

nach BAUMGARTNER durch direktes Anhaften von Fibrin am subendothelialen Gewebe bei Strömungsverlangsamung eingeleitet (BAUMGARTNER, 7,8). In Arterien läuft die Adhäsion der Blutplättchen in endothellosen Gefäßbezirken (BAUMGARTNER et al, 9; FRENCH et al, 37; TRANZER und BAUMGARTNER, 102) auf dem Boden erhöhter Blutströmungsgeschwindigkeit ab (BAUMGARTNER, 10). BAUMGARTNER (7,8) fordert deshalb als therapeutische Konsequenz dieser Erkenntnisse die Antikoagulation bei venöser Thrombosegefahr, bei arterieller Thrombosegefahr dagegen die Antiaggregation.

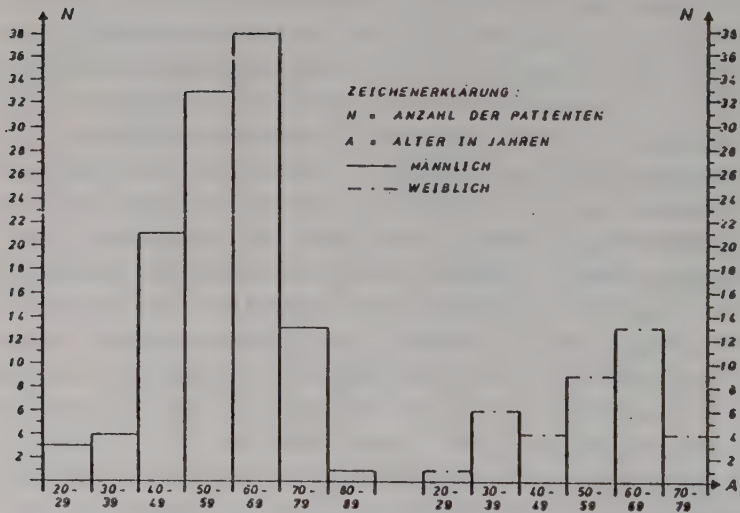
Die Frage, ob venöse und arterielle thrombembolische Erkrankungen unterschiedliches Aggregationsverhalten im PAT III zeigen, diente als ein Ansatzpunkt für die vorliegende Arbeit. Darüber hinaus wurden die Testergebnisse auf die Häufigkeit gesteigerter Aggregationsneigung im Gesamtkollektiv, bei einigen Risikofaktoren der Coronaren Herzkrankheit und einen Zusammenhang zwischen Quick- Wert bzw. Dauer der Antikoagulantientherapie und Thrombozytenaggregation hin ausgewertet. Inwieweit Medikamenteneinflüsse sich andeuteten, sollte, bei kritischem Standpunkt dem Aussagewert der Ergebnisse gegenüber, beachtet werden. Schließlich ergaben sich im Verlauf der Messungen einige Fragen zur Methodik des PAT III. Im einzelnen steht der Einfluß der Thrombozytenzahl im PRP und die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse an verschiedenen Meßtagen zur Diskussion. Als Schlußfolgerung sollten sich Hinweise zur Beantwortung der Frage nach dem Sinn einer Ergänzung der Antikoagulantienbehandlung durch Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern ergeben.

B Patientenkollektiv und Methodik

I Beschreibung des Patientenkollektivs und des Vorgehens bei der Erfassung von Daten zu den einzelnen Patienten

ALTERS - UND GESCHLECHTSVERTEILUNG
IM PATIENTENKOLLEKTIV

ABB. 1



zu Abb.1 Alters- und Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv. Die Altersgruppen 50. - 59. Lebensjahr und 60. - 69. Lebensjahr sind für beide Geschlechter am häufigsten besetzt. Bei den Frauen deutet sich ein zweiter Gipfel zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr an. Er läßt sich durch venöse Erkrankungen als Schwangerschaftskomplikation erklären.

ALTERS - UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

ABB. 2

IM PATIENTENKOLLEKTIV

A	CDBS		PDBS		EDVS		EEUDV		S ₁	S ₂		S ₃
	M	W	M	W	M	W	M	W		M	W	
↓												
20-29					2	1	1		3	1		4
30-39	1		1		2	4		2	4	6		10
40-49	13		4		2	2	2	2	21	4		25
50-59	12	1	10		6	7	5	1	33	9		42
60-69	26	3	3	2	8	3	1	5	38	13		51
70-79	3	1	6	1	2	1	2	1	13	4		17
80-89					1				1			1
S _{4,5}	55	5	24	3	23	18	11	11	113	37		150
S ₆	50		27		41		22		150			

ZEICHENERKLÄRUNG :

CDBS -
CORONARE DURCHBLUTUNGS -
STÖRUNG

PDBS -
PERIPHERE UND CEREBRALE
DURCHBLUTUNGSSTÖRUNG

EDVS -
ERKRANKUNGEN DES VENÖSEN
SYSTEMS

EEUDV -
EMBOLISCHE ERKRANKUNGEN UND
DEREN VORLÄUFER

S₁, S₂, S₃ -

SUMME MÄNNLICHER, WEIBLICHER,
MÄNNLICHER + WEIBLICHER PATIENTEN
EINER ALTERSKLASSE

S_{4,5}, S₆ -

SUMME MÄNNLICHER, WEIBLICHER,
MÄNNLICHER + WEIBLICHER PATIENTEN
VON UNTERGRUPPEN THROMBEMBO -
LISCHER ERKRANKUNGEN

A - ALTER IN JAHREN

M - MÄNNLICH

W - WEIBLICH

zu Abb.2 Alters- und Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv. Das deutliche Überwiegen des männlichen Geschlechts bei Erkrankungen des arteriellen Gefäßsystems ist die Ursache für den insgesamt niedrigen Anteil weiblicher Personen am GK. Frauen werden erst jenseits des 50. Lebensjahres wegen coronarer, cerebraler und peripherer Durchblutungsstörung mit MARCUMAR^R behandelt.

Die vorliegende Untersuchung zum Verhalten der Thrombozytenaggregationsneigung bei oraler Antikoagulantientherapie wurde an 150 Patienten der I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken in Mainz durchgeführt. Bei 136 Patienten erfolgte die Überprüfung der QUICK- Wert - Einstellung in zwei- bis vierwöchentlichem Abstand in der Antikoagulantien-sprechstunde, die restlichen 14 Patienten waren wegen akuter thrombembolischer Erkrankungen stationär aufgenommen. Die Einzeldiagnosen (siehe Tabellen-anhang) ließen sich zu vier größeren Krankheitsgruppen zusammenfassen:

1. Coronare Durchblutungsstörung
2. Periphere und cerebrale Durchblutungsstörung
3. Erkrankungen des venösen Systems
4. Embolische Erkrankungen und deren Vorläufer

Alters- und Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv werden aus Abb.1 und Abb.2 ersichtlich. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechts bei Erkrankungen des arteriellen Systems, vor allem der Coronarsklerose (BORNEFF, 16; PIPER, 85), findet sich in den angegebenen Daten wieder. Auch wenn man beachtet, daß akutes thrombembolisches Ereignis und Aggregationsmessung im Einzelfall Wochen, Monate oder Jahre auseinanderliegen, wurden Frauen erst jenseits des 50. Lebensjahres wegen coronarer,

cerebraler oder peripherer Durchblutungsstörung mit MARCUMAR^R behandelt. Das deutliche Überwiegen von Männern in den arteriellen Krankheitsgruppen ist auch die Ursache für den insgesamt niedrigen Anteil weiblicher Personen (37) am Gesamtkollektiv. Unter dem Gesichtspunkt der Altersverteilung sind die Gruppen 50. - 59. Lebensjahr und 60. - 69. Lebensjahr für beide Geschlechter zahlenmäßig am besten besetzt. Ein zweiter, kleinerer Gipfel deutet sich für Frauen zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr an. Er läßt sich über venöse Erkrankungen als Schwangerschaftskomplikation erklären (FRIEDBERG, 38; LEU, 65). Die Zusammenfassung der Einzeldiagnosen zu größeren Krankheitsgruppen erfolgte anhand der Angaben des Krankenblattes bei stationären bzw. der MARCUMARKarte bei ambulanten Patienten. (Die MARCUMARKarte dient als individuell angepaßtes Dosierungsschema für die Zeit zwischen zwei Kontrollbestimmungen des QW .) Zur Erfassung des Lebensalters, der Dauer der MARCUMARtherapie und des Medikamentenkonsums wurde bei ambulanten Patienten zusätzlich ein Fragebogenaktion durchgeführt. Für die stationären Patienten ergaben sich die Daten hierzu wiederum aus der Verlaufskurve. Die Auswertung der Angaben zur Arzneimittelleinnahme geschah nach zwei Gesichtspunkten. Erstens war ein Zusammenhang zwischen Reinsubstanz(en) eines Handelspräparats und AN von Interesse. Zweitens wurde von einer spezifischen Therapie auf das Vorliegen einer bestimmten Erkrankung geschlossen (z.B.: SILUBIN^R -- Diabetes, MODENOL^R - Hypertonus). Dadurch ließ sich die AN für folgende Risikofaktoren der Coronaren Herzkrankheit ermitteln: Diabetes, Hyperlipidämie, Hypertonus, Hyperurikämie. Prinzipiell muß man diesem Vorgehen, vor allem Punkt eins, mit einer gewissen Distanz gegenüberstehen. Vom Arzt verordnete

Medikamente werden in weiten Kreisen der Bevölkerung nur sporadisch oder gar nicht eingenommen (WEBER, 110; WEBER und GUNDERT - REMY, 111). Um durch diese Tatsache bedingte Fehler möglichst klein zu halten, differenzierte der Fragebogen zwischen regelmäßig und unregelmäßig eingenommenen Medikamenten. Außerdem darf man annehmen, daß MARCUMAR-behandelte ein besonders ausgewähltes Patientenkollektiv darstellen. Zur Konstanz der QW- Einstellung ist es unbedingt erforderlich, den Vit. K- Antagonisten regelmäßig, nach genau vorgegebener Dosierung einzunehmen. Wenn ein Patient, aus welchen Gründen auch immer, dazu nicht in der Lage ist, wird die Behandlung abgebrochen. Unzuverlässigkeit des Patienten stellt eine absolute Kontraindikation für die orale Antikoagulantientherapie dar (OHLER, 82). Es liegt nahe, anzunehmen, daß mit der regelmäßigen Einnahme von MARCUMAR^R eine gewisse Genauigkeit in der Einnahme zusätzlicher Medikamente verbunden ist.

II Die Methode des PAT III nach BREDDIN

Die spontane Thrombozytenaggregationsneigung wurde mit einem von BREDDIN und Mitarbeitern (19, 20) entwickelten Verfahren gemessen.

Prinzip der Methode: PRP zeigt abhängig von der TZ und zusätzlichen "Verunreinigungen" (Lipämie, Erythrozyten) eine deutliche Trübung. Im Strahlengang eines Photometer EPPENDORF macht sich dies durch Transmissionsabfall und Extinktionsanstieg bemerkbar ($E = - \log T$). Aggregation der Thrombozyten und Sedimentation der spezifisch schweren Partikel führt zur Klärung des überstehenden Plasmas. Die Transmission nimmt zu, die Extinktion ab. Voraussetzung für die Aggregation, nicht deren Ursache, ist im PAT III ein

PH - Anstieg im PRP. Die Extinktionsänderungen pro Zeiteinheit werden über einen mit dem Photometer gekoppelten Schreiber aufgezeichnet.

Technische Details: Als Basisgerät zur Durchführung des PAT III dient ein Photometer EPPENDORF. Es besteht, grob schematisiert, aus einer monochromatischen Lichtquelle (bei Hg - Dampfampe 546 nm), einer Optik mit Blende zur Erzeugung paralleler, begrenzter Lichtstrahlen und einer Photozelle mit Galvanometer. Zwischen Blende und Photozelle wird die Flüssigkeit (hier PRP) eingebracht, deren optische Dichte bestimmt werden soll. Die Intensität des auf die Photozelle auftreffenden Lichtstrahls zu einem beliebigen Zeitpunkt x im Verlauf der Messung ergibt sich nach folgender Gleichung: $I_x = I_0 \times e^{-kd}$. I_0 ist die Intensität des Lichtes vor Passieren der Meßküvette, k die Extinktionskonstante, d die Schichtdicke. I_0 und d sind für ein gegebenes Photometer konstant, variabel ist allein der k - Wert. In ihn gehen bei der Aggregationsmessung die Zahl der Thrombozyten, ihr Aggregationszustand und zusätzliche Verunreinigungen (Lipämie, Erythrozyten) des PRP ein. Als Meßergebnis wird auf dem Skalenteil des Photometer EPPENDORF nicht I_x angegeben, sondern die Extinktion E . Die Verwendung dieser Größe bietet im praktischen Gebrauch Vorteile (lineare Beziehung zwischen E und k). Sie läßt sich aus der obigen Gleichung folgendermaßen entwickeln:

$$I = I_0 \times e^{-kd} \qquad I/I_0 (T) = e^{-kd}$$

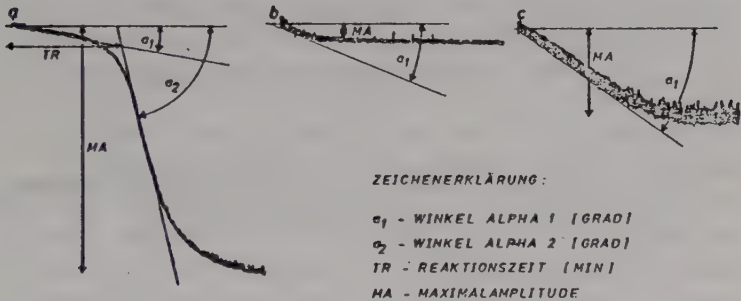
$$- \log I/I_0 (E) = kd \qquad \text{oder } E = kd$$

Da im PAT III keine Absolutwerte der Extinktion gemessen werden, sondern nur die Extinktionsänderungen über einen bestimmten Zeitraum, darf man den Ausgangswert für E beliebig wählen. Unter Beachtung der Eigenschaften des mit dem Photometer

gekoppelten Schreibers empfahl sich bei der eigenen Untersuchung die Einstellung eines Wertes von 0,900. Küvette und Küvettenhalterung des serienmäßigen Photometers sind zur Durchführung des PAT III durch das Universalaggregometer der Firma "B. BRAUN MELSUNGEN AG WERK MEDIZIN UND LABORTECHNIK" ersetzt. Das Aggregometer besteht aus folgenden Einzelkomponenten: Scheibenküvette aus einer PVC - Trommel und zwei Deckscheiben aus Acrylglas mit einem Innendurchmesser von 18 mm und einer Schichtdicke von 8 mm; Rotationstrommel, eingebaut in einen aufheizbaren Aluminiumblock, dessen Temperatur (37°C) über einen Regelkreis konstant gehalten wird; Antriebsmotor für die Rotationstrommel mit einer konstanten Drehzahl von 20 Umdrehungen pro Minute. Zur Messung wird die Scheibenküvette mit 0,6 ml PRP gefüllt und in die Rotationstrommel eingesetzt. Die ständige Durchmischung des PRP bei der angegebenen Drehzahl führt zum Entweichen von CO_2 und damit zum PH - Anstieg (Voraussetzung zur spontanen Thrombozytenaggregation, s.o.). Der Heizblock mit der Rotationstrommel ist so zwischen Blende und Photozelle angebracht, daß Extinktionsänderungen im rechten unteren Quadranten der Scheibenküvette erfaßt werden. Mit dem Photometer EPPENDORF ist ein Schreiber (OMNISCRIBE TM RECORDER, HOUSTON INSTRUMENTS) gekoppelt. Er zeichnet alle Extinktionsänderungen im Bereich zwischen 0,000 und 1,000 auf. Die Kurven werden mit einem Papiervorschub von einem Zentimeter pro Minute geschrieben.

Auswertung: Als faßbares Ergebnis der Aggregationsmessung lassen sich prinzipiell drei Kurventypen unterscheiden (Abb.3): a primäre und sekundäre Aggregation in verschieden starker Ausprägung; b geringe oder fehlende primäre Aggregation, fehlende sekundäre Aggregation; c deutliche primäre, keine sekundäre Aggregation.

TYPISCHE KURVENVERLÄUFE BEI DER MESSUNG DER THROMBOZYTEN-
AGGREGATIONSNEIGUNG IM PAT III NACH BREDDIN ABB. 3



zu Abb. 3 Typische Kurvenverläufe bei der Messung der Thrombozytenaggregationsneigung im PAT III nach BREDDIN. Kurve a zeigt das Bild einer deutlich gesteigerten AN mit primärer und sekundärer Aggregation, Kurve b gibt den Verlauf bei normaler AN wider. Kurve c, deutliche primäre, fehlende sekundäre Aggregation, weist auf Verunreinigung des PRP durch Lipämie und Erythrozyten oder zu niedrige TZ hin.

Die ersten beiden sind Ausdruck gesteigerter oder nicht gesteigerter AN, die dritte Form findet sich bei starker Verunreinigung des PRP durch Lipämie und Erythrozyten oder bei zu niedriger TZ im PRP. Meist liefert sie falsch negative Ergebnisse. Zur Analyse und eindeutigen Beschreibung der Kurven werden folgende Größen angegeben: Winkel α_1 , Ausdruck der primären Aggregation; Winkel α_2 , Ausdruck der sekundären Aggregation; Reaktionszeit, Zeit vom Beginn der Registrierung bis zur

maximalen Aggregation - Schnittpunkt der Tangenten α_1 und α_2 ; Maximalamplitude, Extinktionsänderung vom Beginn der Registrierung bis zu deren Ende, multipliziert mit dem Faktor 1000.

Als grobes Kriterium für gesteigerte oder nicht gesteigerte Aggregationsneigung ist die Größe der Winkel a_1 und a_2 während fünfzehnminütiger Registrierung entscheidend.

Normalwerte: a_1 und a_2 gleich oder kleiner 40 Grad

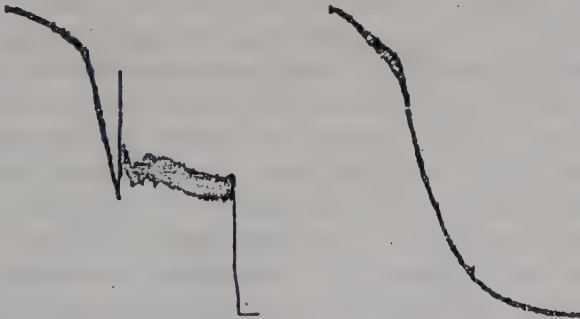
Feinere Differenzierungen im Bereich der gestiegenen AN lassen sich nach zwei Gesichtspunkten durchführen. Winkel $a_{1,2}$ zwischen 41 und 60 Grad weisen auf mäßige, Winkel $a_{1,2}$ größer als 60 Grad auf deutliche Steigerung der AN hin. Je größer der Wert des Quotienten $a_{1,2}/TR$, Thromboseindex, ausfällt, desto größer ist das Risiko einer thromboembolischen Erkrankung. Die Absicherung dieser Annahme durch kontrollierte klinische Studien steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus. Die Maximalamplitude ist für die Beurteilung des Testergebnisses von geringerer Bedeutung. In ihren Wert geht vor allem die Thrombozytenzahl ein.

Fehlerquellen: 1. Lipämie und hohe Erythrozytenzahl im PRP. Die Einflußgrößen führen zu falsch negativen Ergebnissen über folgenden Mechanismus (BREDDIN, 19): Lipämisches und erythrozytenreiches Plasma vermindert die Extinktionsdifferenz zwischen PRP und PAP auf Werte unter 0,900. Die hohe Ausgangsextinktion des PRP wird nur noch zu einem geringen Teil durch die Blutplättchen bestimmt. Im Falle einer Aggregation macht sich ihr vollständiges oder unvollständiges Verschwinden nach Sedimentation durch nur geringen Verlust an optischer Dichte bemerkbar. Der Kurvenverlauf wird stark abgeflacht und die Aggregation nicht mehr angezeigt.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen wurde lipämisches PRP nicht verwertet. Erythrozytenbeimischungen, die nach Spontansedimentation der großen zellulären Anteile im Venenblut sichtbar waren, wurden durch einminütige Zentrifugation mit einer Beschleunigung von 193 G aus dem PRP entfernt.

2. Sprunghafte Extinktionsanstiege im Kurvenverlauf während der Aggregation und anschließende Fortsetzung der Aggregation bei kleinerem Winkel a_2 (Abb.4).

ATYPISCHER KURVENVERLAUF WÄHREND EINER AGGREGATIONSMESSUNG
UND NACHFOLGENDE KONTROLLUNTERSUCHUNG ABB. 4



zu Abb.4 Atypischer Kurvenverlauf während einer Aggregationsmessung und nachfolgende Kontrolluntersuchung. Bei der Aufzeichnung des Winkels a_2 tritt ein plötzlicher Extinktionsanstieg auf. Die sekundäre Aggregation wird anschließend mit kleinerem Winkel a_2 fortgesetzt. Erklärung siehe Text.

Eine Erklärungsmöglichkeit für diesen Effekt liefern folgende Überlegungen. Im Verlauf der Aggregation

bilden sich zahlreiche kleine oder wenige große Thrombozytenkonglomerate. Normalerweise sedimentieren sie aus dem Strahlengang heraus zum tiefsten Punkt der Scheibenküvette. Wird nun einer dieser optisch dichten Partikel wieder in den Lichtkegel gebracht, sei es durch seine besondere Größe, durch Turbulenzen im Plasma oder durch Adhäsion an den Deckplättchen der Scheibenküvette, steigt die Extinktion sprunghaft an. Die nachfolgende Klärung im Plasma bewirkt nur noch geringe Extinktionsabnahme angesichts der dauernd vom Photometer mitregistrierten optischen Dichte des Plättchenaggregates. Der Winkel α_2 ist dementsprechend klein. In den Arbeiten von BREDDIN und Mitarbeitern (19, 20) wird dieser Effekt nicht beschrieben, bei den eigenen Aggregationsmessungen trat er nur selten auf. Falls in solchen Fällen noch genügend PRP vorhanden war, wurde die Messung wiederholt. Ansonsten wurde folgendermaßen vorgegangen: Nach Beendigung von Rotation und Papervorschub wurde die Registrierung der Extinktion noch etwa zwei Minuten lang fortgesetzt. Sie nahm in dieser Zeit deutlich ab, wahrscheinlich durch langsames Herabsinken des Plättchenthrombus aus dem Strahlengang. War der nachträgliche Extinktionsabfall beendet, wurde der so gewonnene Wert vom Extinktionswert am Beginn der Rotation zur Errechnung von MA abgezogen. Als α_2 ging der Winkel für den ersten, steilen Abfall im Kurvenverlauf in das Versuchsergebnis ein. Die auf diese Weise ermittelten Bestimmungsgrößen der Aggregationskurven mit plötzlichem Extinktionsanstieg zeigten gute Übereinstimmung mit Werten aus der bei einigen Patienten durchgeführten Zweitbestimmung desselben Plasmas.

III Blutentnahme und Gerinnungshemmung mit Natriumcitratlösung

Die Durchführung von Aggregationsmessung, Thromboplastinzeitbestimmung und Plättchenzählung erfolgte mit einem Natriumcitratlösung (3,8 %) - Venenblut - Gemisch im Mischungsverhältnis von 1 : 9. Zur Venenpunktion wurden sterile Einmal - Blutentnahme - Kanülen (Durchmesser 1,1 mm) verwendet, aufgesteckt auf sterile Einweg - Plastikspritzen (5 oder 10 ml). Vor der Untersuchung wurden die Blutproben in Plastik - Zentrifugenröhrchen aufbewahrt.

IV Gewinnung von PRP durch Spontansedimentation

Die im Hauptteil beschriebenen Versuchsergebnisse wurden unter Verwendung von PPP nach Spontansedimentation der großen zellulären Elemente (Erythrozyten, Leukozyten) in 5 ml oder 10 ml Citratblut erzielt. Mit dem Restblut ließ sich nach 5 Min - 1741 G - Zentrifugation die QUICK- Wert- Bestimmung durchführen. Die Aggregationsmessung erfolgte im Zeitraum 1 - 3 Stunden nach Blutentnahme. Bei der Zentrifugation fand ein Gerät der Firma "HETTICH", Typ 5003 Verwendung. Die angegebenen G - Werte entsprechen der Beschleunigung am Boden des Zentrifugenröhrchens, der Maximalbeschleunigung.

V Bestimmung der Thromboplastinzeit nach QUICK

Zur Kontrolle der Antikoagulantientherapie diente die Bestimmung der Thromboplastinzeit nach QUICK. Sie wurde im mechanischen Coagulometer nach SCHNITTGER und GROSS ermittelt. Als Reagenzien

fanden THROMBOPLASTIN LÖSUNG ROCHE^R und THROMBOREL^R Verwendung.

VI Thrombozytenzählung in hypotoner Cocainlösung nach FEISLY und LÜDIN

Die Zahl der Thrombozyten pro Mikroliter PRP wurde unter dem Lichtmikroskop in der NEUBAUER Zählkammer ermittelt. Als Verdünnungslösung diente hypotone Cocainlösung.

VII Ergebnisse zu methodischen Fragestellungen

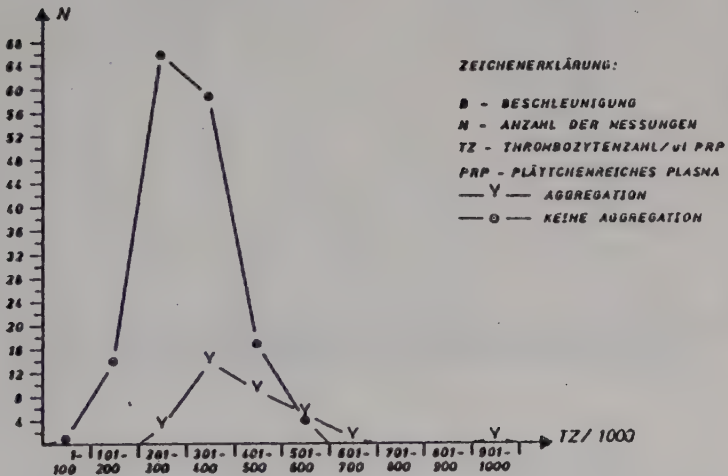
1 Einfluß der Thrombozytenzahl auf das Ergebnis des PAT III

Die Frage nach einer möglichen Beeinflussung des Testergebnisses durch die TZ ergab sich im Rahmen einer ersten Versuchsserie mit 4 ml Venenblut (1 ml zur QW- Bestimmung vorher abpipettiert) nach fünfminütiger Zentrifugation bei 193 G. Es wurden insgesamt 194 Aggregationsmessungen an 112 Patienten durchgeführt. In 15 Fällen (8 %) lag die TZ unter der von BREDDIN (19, 20) angegebenen Grenze zur Erzielung zuverlässiger Ergebnisse von 200 000. Die AN war bei 24 Messungen (12 %) deutlich, bei 9 Messungen (5 %) mäßig gesteigert. Im Normbereich lag sie bei 161 Messungen (83 %). Auffallend war vor allem die schlechte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mit gesteigerter AN an verschiedenen Meßtagen (siehe unten). Die Verteilung der Thrombozytenzahlen aggregierender und nicht aggregierender PRP'S nach 5 Min - 193 G - Zentrifugation zeigt Abb.5. Gegenübergestellt sind die entsprechende Darstellung

für spontan sedimentierte PRP'S (Abb.6) und eine Auftragung der Thrombozytenzahlen aller 5 Min - 193 G - zentrifugierten und spontan sedimentierten PRP'S im direkten Vergleich (Abb.7).

THROMBOZYTENZAHLEN MIT B = 193 G
ZENTRIFUGIERTER PRP'S

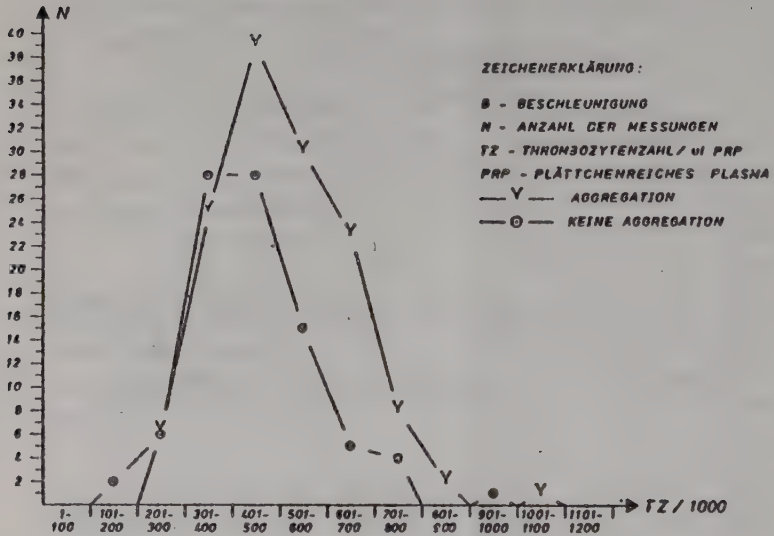
ABB. 5



zu Abb.5 Thrombozytenzahlen in PRP'S mit gesteigerter und nicht gesteigerter AN nach Zentrifugation bei 193 G. Aus der Darstellung der absoluten Häufigkeiten geht das deutliche Überwiegen der im Normbereich liegenden Versuchsergebnisse hervor. Die Kurven für gesteigerte und nicht gesteigerte AN zeigen bei TZ'S über 200 000 eine breite Überlagerung. Die Unterschiede im Aggregationsverhalten verschiedener Patienten können nicht über Unterschiede in der Plättchenzahl / μ l PRP erklärt werden.

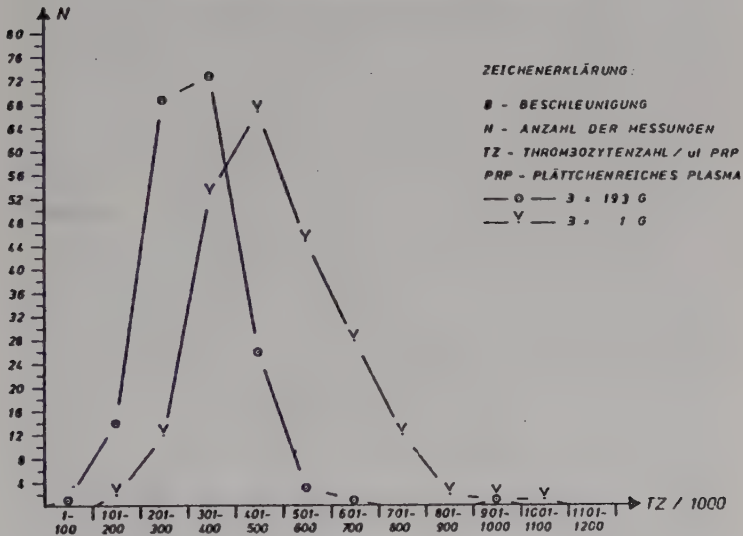
THROMBOZYTENZAHLEN MIT $B = 1 G$
SEDIMENTIERTER PRP'S

ABB. 6



zu Abb. 6 Thrombozytenzahlen in PRP'S mit gesteigerter und nicht gesteigerter AN nach Spontansedimentation. Gesteigerte AN findet sich in einer deutlichen Mehrzahl der durchgeführten Messungen. Die Kurve für PRP'S mit gesteigerter AN ist zu hohen Thrombozytenzahlen hin verschoben. Die breite Überlagerung der beiden Kurven bei TZ'S über 200 000 spricht jedoch gegen die Schlußfolgerung, daß die Unterschiede im Aggregationsverhalten verschiedener Patienten über Unterschiede in der TZ erklärt werden können.

THROMBOZYTENZAHLEN MIT $B = 193$ G ZENTRIFUGIERTER ABB. 7
UND $B = 1$ G SEDIMENTIERTER PRP'S



zu Abb.7 Gegenüberstellung der Thrombozytenzahlen in PRP'S, gewonnen durch Spontansedimentation und Zentrifugation bei 193 G. Die Kurve für spontan sedimentierte PRP'S ist deutlich zu höheren Thrombozytenzahlen hin verschoben. Die TZ'S liegen um etwa 100 000 - 150 000 höher als bei Zentrifugation mit 193 G.

Folgende Feststellungen lassen sich als Kurveninterpretation ableiten: 1. Die Kurve für spontan sedimentierte PRP'S ist deutlich nach rechts verschoben, die TZ'S liegen um etwa 100 000 - 150 000 höher als bei 5 Min - 193 G - Zentrifugation (Abb.7). 2. Aus der Darstellung der

absoluten Häufigkeiten gehen das Überwiegen der im Normbereich liegenden Versuchsergebnisse bei 5 Min - 193 G - PRP'S (Abb.5) und der große Anteil aggregierender PRP'S bei Spontansedimentation (Abb.6) hervor.

3. Bei Thrombozytenzahlen unter 200 000 pro Mikroliter PRP wurde vom Photometer keine gesteigerte AN registriert. 4. In Abb. 5 und 6 zeigen die Kurven für gesteigerte und nicht gesteigerte AN bei TZ'S über 200 000 breite Überlagerung, so daß die Unterschiede im Aggregationsverhalten der PRP'S verschiedener Patienten nicht über Unterschiede in der TZ erklärt werden können. Angesichts Feststellung 4 boten sich zwei weitere Erklärungsmöglichkeiten für den stark unterschiedlichen Ausfall der Aggregationsmessung mit 4 ml - 5 Min - 193 G - Plasma einerseits und PRP nach Spontansedimentation andererseits:

1. Durch fünfminütige Zentrifugation bei 193 G wird der einzelne Thrombozyt geschädigt oder reaktionsfreudige, junge Thrombozyten mit größerer Dichte und damit größerem Gewicht werden aus dem PRP abzentrifugiert (Selektion alter, weniger reaktionsfreudiger Blutplättchen im Überstand). 2. Bei der Betrachtung von PRP'S verschiedener Patienten im Sinne einer Querschnittsuntersuchung kann zwar kein Zusammenhang zwischen TZ und AN festgestellt werden, im PRP eines einzelnen Patienten sinkt dagegen die vom Photometer erfaßte Aggregationsneigung auch oberhalb einer TZ von 200 000 mit abnehmender TZ. Um diese beiden Fragestellungen abzuklären, wurde eine Vergleichsmessung mit folgenden Testansätzen durchgeführt: 1. Bei einer ersten Gruppe von zwanzig Patienten wurden 10 ml Citratblut entnommen. Nach Spontansedimentation der Erythrozyten und Leukozyten wurde im Überstand die TZ bestimmt. Anschließend wurde mit 0,6 ml PRP die Aggregationsmessung für spontan sedimentiertes PRP durchgeführt.

0,4 ml spontan sedimentiertes PRP wurden in ein Zentrifugenröhrchen abpipettiert und später mit 0,4 ml 5 Min - 1741 G - PAP verdünnt. Auch in der 1 : 1 - Verdünnung wurde die TZ ermittelt, anschließend die AN bestimmt. Das Restblut, etwa 9 ml, wurde fünf Minuten lang mit einer Beschleunigung von 193 G zentrifugiert. Im Überstand wurde die TZ ausgezählt und ebenfalls das Aggregationsverhalten im PAT III untersucht. 2. Ein zweites Kollektiv unterschied sich vom ersten dadurch, daß nur 5 ml Citratblut entnommen wurde. Nach Untersuchung der Aggregationsneigung für spontan sedimentiertes PRP wurde das Restblut, etwa 4,4 ml, fünf Minuten lang mit 193 G zentrifugiert, anschließend die AN ermittelt. Sowohl im spontan sedimentierten PRP, als auch im 5 Min - 193 G - Plasma wurden die Thrombozyten pro μ l PRP ausgezählt. 3. Bei einer dritten Gruppe wurde, wie bei 2., nur 5 ml Citratblut entnommen, die TZ im spontan sedimentierten PRP bestimmt und die Aggregationsmessung durchgeführt. 0,4 ml desselben PRP wurden anschließend mit 0,4 ml 5 Min - 1741 G - Plasma verdünnt. Nach Zählung der Plättchen pro μ l PRP wurde die 1 : 1 - Verdünnung auf ihre AN hin untersucht. Zur Vergleichsmessung wurde nur das Blut solcher Patienten verwendet, bei denen die AN im spontan sedimentierten PRP deutlich oder mäßig gesteigert war (genaue Kurvenanalyse siehe Tabellenanhang - Vergleichsmessung). Außerdem lag in keinem der Testansätze, weder im spontan sedimentierten PRP, noch im 5 Min - 193 G - Plasma, noch bei der 1 : 1 - Verdünnung die TZ unter 200 000. Maximal betrug die Zeit zwischen der ersten Messung bis zum Ende der letzten mit den verschiedenen PRP'S eines Patienten eine Stunde. Alle Messungen lagen im Zeitraum von eins bis drei Stunden nach der Blutentnahme. Der Auswertung der Vergleichsmessung

ERGEBNISSE DER VERGLEICHSMESSUNG

ABB. 8

a

CBM	ADP	ARE	PRE	GDM
10 ML	5 MIN 193 G	16	80%	20
5 ML	5 MIN 193 G	9	45%	20
10 ML	1:1 V	3	15%	20
5 ML	1:1 V	3	15%	20

b

PA → DT	0 - 10%	>10 - 20%	>20 - 30%	>30 - 40%	>40 - 50%	>50 - 60%	GDM
10ML 5MIN 193G	7	5	5	3			20
5ML 5MIN 193G		3	8	3	4	2	20
10ML 1:1V				1	15	4	20
5ML 1:1V			1	1	5	13	20

ZEICHENERKLÄRUNG:

TZ THROMBOZYTENZAHL/UL PRP
PRP - PLÄTTCHENREICHES PLASMA
CBM - CITRATBLUTMENGE

ADP - ART DER GEWINNUNG DES PRP (ZENTRIFUGATION - DAUER, BESCHLEUNIGUNG, VERDÜNNUNG)

ARE - ABSOLUTWERTE REPRODUZIERBARER ERGEBNISSE

PRE - PROZENTWERTE REPRODUZIERBARER ERGEBNISSE

GDM - GESAMTZAHL DURCHFÜHRTER MESSUNGEN

PADT - PROZENTUALE ABNAHME DER TZ, GEMESSEN AN DER TZ FÜR SPONTAN

SEDIMENTIERTE PRP'S

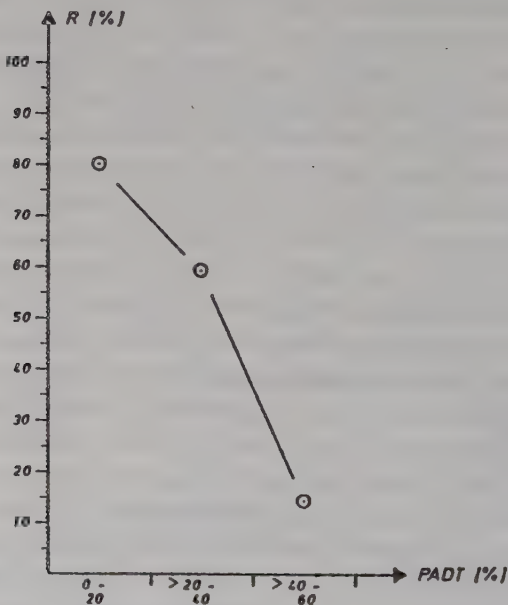
V - VERDÜNNUNG

zu Abb.8. Ergebnisse der Vergleichsmessung. Der prozentuale Anteil reproduzierbarer Testergebnisse nimmt vom 10 ml - 5 min - 193 G - über den 5 ml - 5 Min - 193 G - Testansatz bis zu den 1 : 1 - Verdünnungen kontinuierlich ab. Parallel dazu steigt die prozentuale Abnahme der TZ, bezogen auf die TZ bei spontan sedimentiertem PRP, an. Fehlende Reproduzierbarkeit wird vermutlich durch zu starkes Absinken der TZ, auch oberhalb einer TZ von 200 000, hervorgerufen.

wurde folgendes Kriterium zugrunde gelegt:
 Reproduzierbar ist ein Ergebnis, wenn im 5 Min - 193 G - bzw. im 1 : 1 - Ansatz die AN ebenfalls, wie im spontan sedimentierten PRP, gesteigert ist. Auf feinere Differenzierung im Sinne einer deutlich oder mäßig gesteigerten AN wurde verzichtet. Die Ergebnisse der Vergleichsmessung zeigen die Abbildungen 8a und 8b. Aus der Analyse der angegebenen Daten wird ersichtlich, daß die Annahme einer Selektion älterer, weniger reaktionsfreudiger Thrombozyten als Ursache für geringere AN nicht haltbar ist. Die unterschiedliche Reproduzierbarkeit beim Vergleich zwischen 10 ml (Reproduzierbarkeit: 80 %) - und 5 ml (Reproduzierbarkeit: 45 %) - Citratblutansatz ließe sich noch über einen solchen Mechanismus erklären. Die mittlere Beschleunigung der gesamten Blutsäule liegt im ersten Fall trotz gleicher Maximalbeschleunigung niedriger. In der Gruppe mit 1 : 1 - Verdünnung jedoch, lag die Reproduzierbarkeit sowohl bei Entnahme von 5 ml als auch von 10 ml Blut bei nur 15 %, obgleich das PRP in diesem Fall gar keiner Zentrifugation unterzogen wurde. Den Schlüssel zur Interpretation der Ergebnisse der Vergleichsmessung dürfte wohl die Betrachtung der TZ liefern. Ihre prozentuale Abnahme, bezogen auf die Plättchenzahl pro ul spontan sedimentiertes PRP, ist in Abb.8b für die verschiedenen Testansätze

dargestellt. In der 10 ml - 5 Min - 193 G - Gruppe liegt das Maximum der prozentualen Abnahme zwischen 0 und 20 %, bei der 5 ml - 5 Min - 193 G - Gruppe zwischen 20 und 40 %, für die 1 : 1 - Verdünnungen schließlich zwischen 40 und 60 %. Parallel zu dieser prozentualen Abnahme der TZ nimmt die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse ab (Abb.8b). Diese Feststellung läßt sich auch durch die graphische Darstellung des prozentualen Anteils reproduzierbarer Ergebnisse gegen die prozentuale Abnahme der TZ belegen (Abb.9).

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN REPRODUZIERBARKEIT UND PROZENTUALER
ABNAHME DER TZ, BEZOGEN AUF DIE TZ ABB.9
BEI SPONTANSEDIMENTATION



ZEICHENERKLÄRUNG:

TZ - THROMBOZYTENZAHLE / μ l PRP

R - REPRODUZIERBARKEIT

PAOT - PROZENTUALE ABNAHME DER TZ, BEZOGEN AUF
DIE TZ BEI SPONTANSEDIMENTATION

zu Abb.9 Zusammenhang zwischen Reproduzierbarkeit und prozentualer Abnahme der TZ, bezogen auf die TZ bei Spontansedimentation. Die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse im Rahmen der Vergleichsmessung wird offensichtlich durch die TZ beeinflusst. Je stärker die Plättchenzahl pro ul PRP abnimmt, desto geringer wird die Reproduzierbarkeit im PAT III.

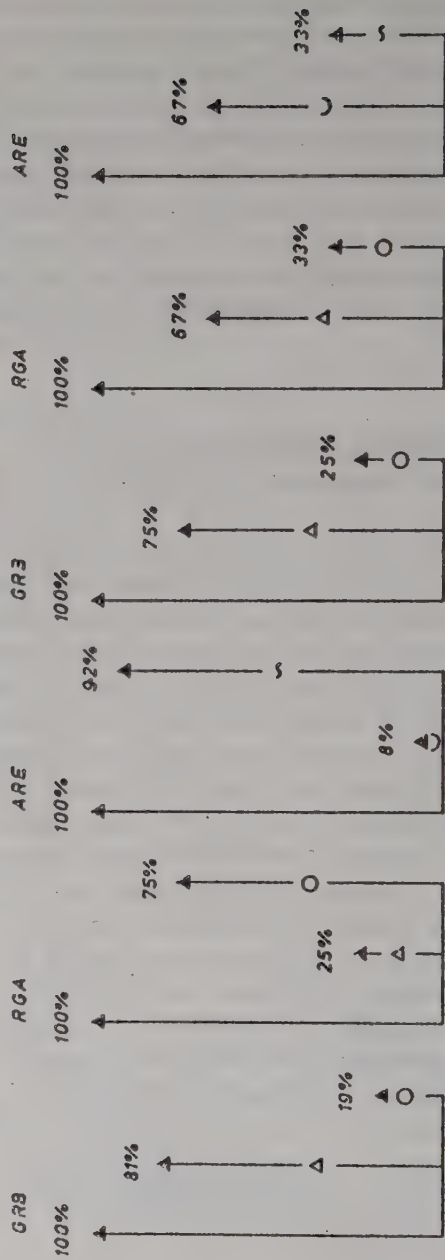
Die unterschiedlichen Ursachen für das Absinken der TZ (Zentrifugation, Verdünnung mit PAP) werden dabei nicht beachtet.

2 Reproduzierbarkeit des Pat III an verschiedenen Meßtagen

Im Rahmen der Hauptuntersuchung mit spontan sedimentiertem PRP wurde die AN bei 64 Patienten mehrfach bestimmt. Der zeitliche Abstand zwischen Erst- und Zweitmessung umfaßte Zeiträume zwischen einer und zwölf Wochen, mit deutlichen Maxima in der zweiten und achten Woche. Als reproduzierbar wurde ein Testergebnis gewertet, wenn die AN im Sinne von "gesteigert" oder "nicht gesteigert" übereinstimmte. Auf feinere Differenzierung in der Beurteilung "AN gesteigert" wurde, wie bei der Vergleichsmessung, verzichtet. Die Ergebnisse für spontan sedimentierte PRP'S zeigt Abb.10b. Nach den gleichen Kriterien ergab sich die Reproduzierbarkeit für die Untersuchung mit 4 ml - 5 Min - 193 G - Plasma. Insgesamt wurden bei 78 Patienten Kontrollbestimmungen durchgeführt, im Zeitraum von einer bis acht Wochen nach der Erstmessung (Maximum: vier Wochen). Die Resultate sind aus Abb.10a ersichtlich.

REPRODUZIERBARKEIT DER MENERGEBNISSE ABB. 10 AN VERSCHIEDENEN MENTAGEN

a ZENTRIFUGATION - 5 MIN, 3 = 193 G b SPONTANSEDIMENTATION 3 = 1 G



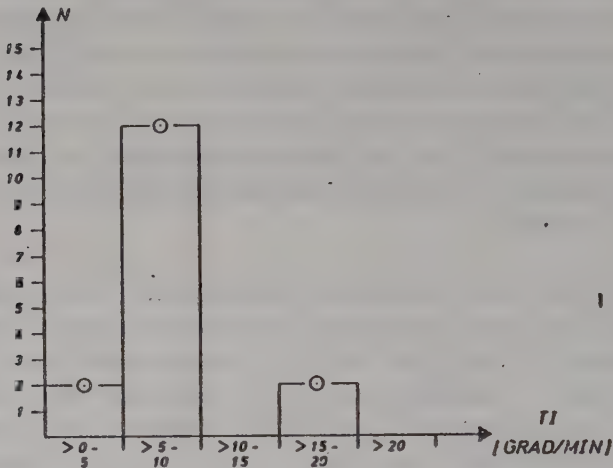
ZEICHENERKLÄRUNG:

- B - BESCHLEUNIGUNG
- AN - AGGREGATIONSNEIGUNG
- GRB - GESAMTREPRODUZIERBARKEIT
- RGA - REPRODUZIERBARKEIT GESTEIGERTER AN
- ARE - ANTEIL GESTEIGERTER UND NORMALER AN REPRODUZIERBAREN ERGEBNISSEN
- Δ - REPRODUZIERBARE ERGEBNISSE
- - NICHT REPRODUZIERBARE ERGEBNISSE
- ~ - GESTEIGERTE AN
- ~ - NORMALE AN

zu Abb. 10 Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse an verschiedenen Meßtagen. Gegenübergestellt sind die Prozentwerte für 5 Min - 193 G - und spontan sedimentierte PRP'S. Die hohe Gesamtreproduzierbarkeit wird in der 5 Min - 193 G - Gruppe durch den dominierenden Anteil des Testergebnisses "normale AN" hervorgerufen. Wenn man die Patienten mit gesteigerter AN in einer Messung betrachtet, ergibt sich ein umgekehrtes Bild. Die Reproduzierbarkeit ist bei Verwendung von spontan sedimentierten PRP'S deutlich größer.

Vordergründig betrachtet, scheint die Reproduzierbarkeit bei Verwendung von 4 ml - 5 Min - 193 G - PRP (81%) größer zu sein, als bei spontan sedimentiertem PRP (75 %). Es handelt sich dabei jedoch um eine Täuschung, die durch den weitaus größeren Anteil nicht aggregierender PRP'S bei 4 ml - 5 Min - 193 G - Plasma zustande kommt. Bei Betrachtung der Patienten mit gesteigerter AN in mindestens einer der Messungen ergibt sich ein vollkommen anderes Bild. Mit spontan sedimentiertem PRP findet sich Übereinstimmung zwischen Erst- und Zweitmessung bei 67 %, mit 4 ml - 5 Min - 193 G - Plasma nur bei 25% der untersuchten Patienten. Als eine Erklärungsmöglichkeit für die fehlende Reproduzierbarkeit bieten sich nach den Resultaten der Vergleichsmessung Schwankungen in der TZ an. Die Abklärung dieser Fragestellung macht für 5 Min - 193 G - PRP einen Zusammenhang wahrscheinlich. Von den 15 nicht reproduzierbaren Doppeluntersuchungen lag die TZ im aggregierenden PRP in 14 Fällen (93 %) über der TZ im nicht aggregierenden PRP. Bei der Mehrfachbestimmung mit spontan sedimentiertem PRP war dies nur bei 11 (69 %) von 16 Patienten der Fall. Der Zusammenhang zwischen Reproduzierbarkeit und TZ deutet sich zwar an, ergibt sich jedoch nicht als zwingende Konsequenz.

VERTEILUNG DES THROMBOSEINDEX BEI PATIENTEN **ABB. 11**
MIT NICHT REPRODUZIERBAREN TESTERGEBNISSEN



ZEICHENERKLÄRUNG:

PRP - PLÄTTCHENREICHES PLASMA

N - ANZAHL DER PATIENTEN

TI - THROMBOSEINDEX

zu Abb.11 Verteilung des Thromboseindex bei Patienten mit nicht reproduzierbaren Testergebnissen. Bei 14 (87,5%) von 16 Patienten liegt der TI der Messung mit gesteigerter AN im Bereich von gleich oder kleiner 10 Grad pro Minute. Im Gesamtkollektiv liegt er bei 37 (39 %) von 96 Patienten mit gesteigerter AN in derselben Größenordnung.

Aufschlußreich für die Beurteilung des Aggregationsverhaltens von Patienten mit nicht reproduzierbaren Testergebnissen ist schließlich die Errechnung des Thromboseindex (Abb.11). Er war im Rahmen der

Hauptuntersuchung mit spontan sedimentiertem PRP bei 14 (87,5%) von 16 Patienten mit fehlender Reproduzierbarkeit der Testergebnisse gleich oder kleiner 10 Grad pro Minute. Im Gesamtkollektiv lag er nur bei 37 (39 %) von 96 Patienten in derselben Größenordnung. Ein TI von gleich oder kleiner 10 Grad/Min ergibt sich bei entweder kleinem Winkel α_2 und damit schwacher sekundärer Aggregation oder einem großen TR- Wert, das heißt einer verlängerten Reaktionszeit. Kombinationen beider Möglichkeiten kommen vor.

VIII Diskussion der Ergebnisse zu methodischen Fragestellungen

Bei der Diskussion methodischer Probleme ist es naheliegend, die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um BREDDIN als Vergleichsmaßstab heranzuziehen. Sie ergeben sich aus zwei Artikeln, veröffentlicht in der "KLINISCHE(n) WOCHENSCHRIFT", 1975 und in der Zeitschrift "THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS", 1976. Im zweiten Artikel werden bereits erste Resultate klinischer Studien mitgeteilt. Um den Einfluß der TZ auf das PAT III- Ergebnis zu untersuchen, wurde bei 11 Patienten das PRP nach 1 Min - 100 G - Zentrifugation mit PAP unterschiedlich stark verdünnt. Die Feststellung, daß mit abnehmender TZ die AN abnimmt, stimmt mit den eigenen Ergebnissen im Rahmen der Vergleichsmessung überein. Unterschiedlich fällt dagegen die Beurteilung der TZ von 200 000 aus, bei der nach BREDDIN eine gesteigerte AN noch sicher erfaßt wird. Von den 60 Vergleichsmessungen der eigenen Untersuchung lag die TZ weder nach 5 ml - bzw. 10 ml - 5 Min - 193 G - Zentrifugation, noch nach 1 : 1 - Verdünnung mit PAP unterhalb von 200 000. Trotzdem war das Resultat

im PAT III insgesamt nur in etwa der Hälfte der Fälle reproduzierbar. Eine Erklärungsmöglichkeit für den scheinbaren Widerspruch in den Testergebnissen liefert die genaue Analyse der Ausgangswerte in der jeweiligen Versuchsserie. Die 11 von BREDDIN untersuchten Patienten wiesen im unverdünnten PRP eine stark gesteigerte AN auf. Der Mittelwert der a_2 lag bei $81,5^\circ$, die TR im Durchschnitt bei 3,0 Min. Sowohl a_2 als auch TR streuten bei einer Standardabweichung von $3,2^\circ$ bzw. 0,8 Min nur gering. Bei der eigenen Vergleichsmessung lag der Winkel a_2 im PAT III mit spontan sedimentiertem PRP bei durchschnittlich $68,8 \pm 9^\circ$, die TR bei $5,6 \pm 2,2$ Min. Der Winkel a_2 war also im Mittel um 10° flacher, die TR beinahe doppelt so lange. Außerdem streuten die Werte in weiteren Grenzen. PRP'S mit geringer gesteigerter AN im unverdünnten PRP sind offensichtlich gegen eine Verminderung der TZ besonders empfindlich. Die gesteigerte AN im PAT III wird bereits oberhalb einer TZ von 200 000 nicht sicher erfaßt. Auf diesem Hintergrund muß die Zentrifugation zur Gewinnung von PRP kritisch beurteilt werden. Die Konzentration der Thrombozyten pro ul PRP nimmt mit zunehmender Drehzahl und Dauer der Zentrifugation ab (WOODS et al, 114). Bei der eigenen Untersuchung mit 4 ml - 5 Min - 193 G - Plasma lag eine zusätzliche, wichtige Fehlerquelle in der offensichtlich zu geringen Citratblutmenge. Diese Annahme wird durch einen Vergleich der Ergebnisse der 5 Min - 193 G - Zentrifugation von 9 ml bzw. 4,4 ml Citratblut im Rahmen der Vergleichsmessung bestätigt. Bei gleicher Maximalbeschleunigung und Dauer der Zentrifugation waren im ersten Fall 80 %, im zweiten nur 45 % der Ergebnisse reproduzierbar. Die Thrombozytenzahlen sanken um

durchschnittlich 0 - 20 % bzw. mehr als 20 - 40 % ab. Aus dem Tabellenanhang sind die Absolutwerte der TZ für die einzelnen Testansätze ersichtlich. Die Darstellung der prozentualen Abnahme der TZ, bezogen auf die TZ in spontan sedimentiertem PRP, wurde vorgezogen, weil sich das Absinken der TZ um den gleichen Absolutwert bei verschiedenen Ausgangswerten unterschiedlich stark auswirkt.

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des PAT III an verschiedenen Meßtagen wird von BREDDIN als "gut" bezeichnet (19, 20). Mit spontan sedimentiertem PRP lag sie im Verlauf der eigenen Untersuchungen bei 75 % der 64 mehrfach untersuchten Patienten. Für Personen mit gesteigerter AN im PRP ergibt sich ein Wert von 67 %. In rund einem Drittel der Fälle war die AN bei der Erstmessung gesteigert, bei einer Kontrollmessung normal oder umgekehrt. Als einziges Beurteilungskriterium wurde dabei der Winkel α_2 zugrunde gelegt, das heißt ein Wert von größer bzw. gleich oder kleiner als 40° . Die Einbeziehung der TR liefert ein wichtiges Kriterium zur Abgrenzung und Klassifizierung der Patienten mit nicht reproduzierbaren Ergebnissen im PAT III. In diesem Kollektiv von 16 Patienten war der TI in 14 Fällen (87,5 %) kleiner oder gleich 10 Grad/Min im Verlauf der Messung mit gesteigerter AN. Von allen 96 Patienten mit gesteigerter AN lag er bei nur 37 (39 %) im selben Bereich. Patienten mit fehlender Reproduzierbarkeit des PAT III- Resultats zeichnen sich also dadurch aus, daß entweder ihr Winkel α_2 sehr flach ausfällt, die Reaktionszeit verlängert ist oder beides gleichzeitig auftritt. Bei einer solchen Konstellation der Kurvenparameter bewirken kleine Schwankungen im Aggregationsverhalten, zum Beispiel durch Abnahme der TZ, daß die photometrisch

bestimmte AN wieder in den Normbereich zurückfällt. Zusammenfassend müssen folgende Punkte noch einmal hervorgehoben werden. Der PAT III wird in seinem Ergebnis sicher durch die TZ beeinflusst. Die Abhängigkeit ist, zumindest für klinische Untersuchungen, kein Nachteil, da hier, neben dem Aggregationsverhalten des einzelnen Thrombozyten, die Reaktionsweise der Gesamtheit der Blutplättchen als eines Teils des Blutgerinnungssystems von Bedeutung ist. Aus dieser Feststellung ergibt sich die Notwendigkeit, streng auf die von BREDDIN (19, 20) aufgestellten Richtlinien zur Gewinnung von PRP zu achten (1 Min - 100 G - Zentrifugation oder Spontansedimentation), um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Die TZ von 200 000 als untere Grenze zur sicheren Erfassung der gesteigerten AN (BREDDIN et al 19, 20) sollte vorsichtig beurteilt werden. Die Überschätzung ihrer Bedeutung bei Vernachlässigung der Vorschriften zur Gewinnung von PRP führte in einer Voruntersuchung mit 4 ml - 5 Min - 193 G - Plasma zu schlecht reproduzierbaren und häufig falsch negativen Ergebnissen. Für die Beurteilung der Resultate klinischer Untersuchungen empfiehlt sich nach BREDDIN (19, 20) die Berechnung des TI. Er erwies sich bei der eigenen Untersuchung mit spontan sedimentiertem PRP als wichtiges Kriterium zur Beschreibung der Patienten mit fehlender Reproduzierbarkeit der Ergebnisse an verschiedenen Meßtagen. Ob dem Grenzwert von 10 Grad/Min größere Bedeutung zukommt, muß sich aus weiteren Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven ergeben.

C. Ergebnisse

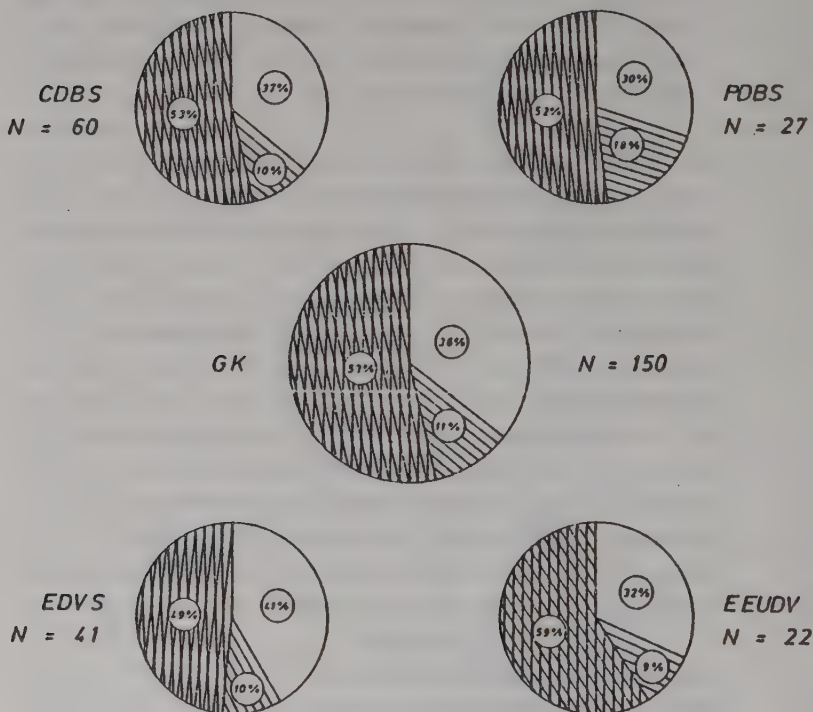
I Verteilung der Patienten mit gesteigerter und nicht gesteigerter Aggregationsneigung im Gesamtkollektiv, geordnet nach Indikationen zur Antikoagulantientherapie und bei Risikofaktoren der Coronaren Herzkrankheit

Die Erfassung der prozentualen Verteilung von Patienten mit gesteigerter und normaler AN im Gesamtkollektiv und in Untergruppen thrombembolischer Erkrankungen war ein wichtiges Ziel der vorliegenden Arbeit. Patienten mit nicht reproduzierbaren Ergebnissen im PAT III bei Mehrfachbestimmung (insgesamt 16) gingen dabei unter dem Kriterium "AN gesteigert" in die Auswertung ein. Ihr Winkel α_2 lag in mindestens einer Messung im Bereich von größer als 40° . Die Ergebnisse für das Gesamtkollektiv und die zu größeren Einheiten zusammengefaßten Einzelindikationen zur Antikoagulantientherapie gibt Abb.12 wider. Die Resultate für jede Einzelindikation sind im Tabellenanhang aufgeführt.

zu Abb.12 Aggregationsneigung im GK und in Untergruppen thrombembolischer Erkrankungen. Gesteigerte AN zeigten 64 % der untersuchten Patienten. In den Untergruppen PDBS und EEUDV lag der Anteil der Kranken mit gesteigerter AN über diesem Durchschnittswert, von Probanden mit CDBS und EDVS wurde er nicht erreicht. Der Anteil der Patienten mit deutlich gesteigerter AN ist jeweils größer als der Prozentwert für mäßig gesteigerte AN.

AGGREGATIONSNEIGUNG IM GESAMTKOLLEKTIV UND IN UNTERGRUPPEN THROMBEMBOLISCHER ERKRANKUNGEN

ABB. 12



ZEICHENERKLÄRUNG:

N - GESAMTZAHL DER PATIENTEN EINER GRUPPE

GK - GESAMTKOLLEKTIV

CDBS - CORONARE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNG

PDBS - PERIPHERE UND CEREBRALE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNG

EDVS - ERKRANKUNGEN DES VENÖSEN SYSTEMS

EEUDV - EMBOLISCHE ERKRANKUNGEN UND DEREN VORLÄUFER

▨ - DEUTLICH GESTEIGERTE AGGREGATIONSNEIGUNG

▧ - MÄßIG GESTEIGERTE AGGREGATIONSNEIGUNG

△ - NORMALE AGGREGATIONSNEIGUNG

Im GK zeigt sich ein prozentualer Anteil von 64 % für Patienten mit gesteigerter AN. Davon war die AN in 53 % der Fälle deutlich, in 11 % mäßig gesteigert. Um den Mittelwert von 64 % schwanken die Teilergebnisse für die verschiedenen Untergruppen nur gering. Abweichungen nach oben finden sich bei PDBS (70 %) und EEUDV (68 %), Abweichungen nach unten bei CDBS (63 %) und EDVS (59 %). Der Anteil der Patienten mit deutlich gesteigerter AN ist jeweils größer als der Prozentwert für mäßig gesteigerte AN.

Anhand des Medikamentenkonsums (siehe Beschreibung des Patientenkollektivs) ließ sich die AN für einige Risikofaktoren der Coronaren Herzkrankheit ermitteln. Die Ergebnisse als absolute Häufigkeiten sind in Abb. 13 dargestellt. Auf die Angabe der Prozentwerte wurde wegen der niedrigen zahlenmäßigen Besetzung der einzelnen Gruppen verzichtet. Der hohe Anteil der Patienten mit gesteigerter AN unter Diabetikern (12 von 14) springt deutlich ins Auge. Demgegenüber hebt sich das Überwiegen der im Normbereich liegenden Aggregationsstufen bei Hypertonikern (11 von 20) ab. Die Ergebnisse für Hypertriglyceridämie (in 17 von 27 Fällen AN gesteigert) und Hyperurikämie (gesteigerte AN in 5 von 7 Fällen) entsprechen mit geringen Abweichungen den Verhältnissen im GK.

zu Abb.13 Erfassung von Risikofaktoren der Coronaren Herzkrankheit in ihrer AN. Die Ergebnisse für Hypertriglyceridämie und Hyperurikämie entsprechen mit geringen Abweichungen den Verhältnissen im GK. Auffallend sind der große Anteil der Patienten mit gesteigerter AN bei Diabetikern und die in der Mehrzahl der Fälle normale AN bei Hypertonikern.

ERFASSUNG VON RISIKOFAKTOREN DER CORONAREN HERZKRANKHEIT ABB. 13

IN IHRER AGGREGATIONSNEIGUNG

DIAGNOSE	+++	++	Ø	GZ
DIABETES MELLITUS	10	2	2	14
HYPERTONUS	5	4	11	20
HYPERTRIGLY- CERIDÄMIE	14	3	10	27
HYPER - URIKÄMIE	4	1	2	7

ZEICHENERKLÄRUNG:

AN - AGGREGATIONSNEIGUNG

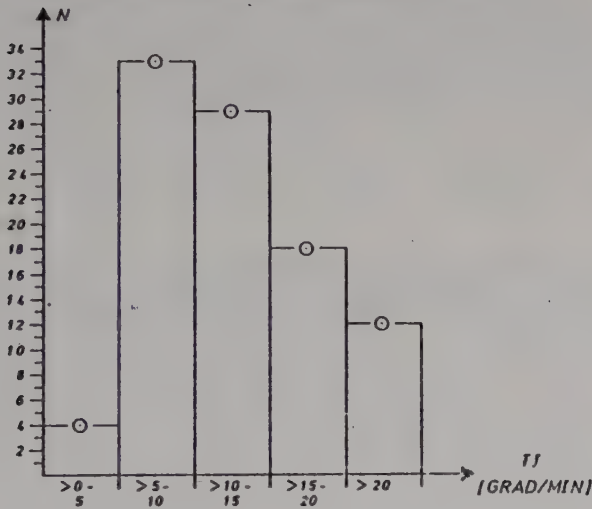
+++ - ANZAHL DER PATIENTEN MIT
DEUTLICH GESTEIGERTER AN

++ - ANZAHL DER PATIENTEN MIT
MÄßIG GESTEIGERTER AN

Ø - ANZAHL DER PATIENTEN MIT
NORMALER AN

GZ - GESAMTZAHL DER PATIENTEN
MIT EINEM RISIKOFAKTOR

VERTEILUNG DES THROMBOSEINDEX BEI PATIENTEN MIT
GESTEIGERTER AGGREGATIONSNEIGUNG ABB. 14



ZEICHENERKLÄRUNG:

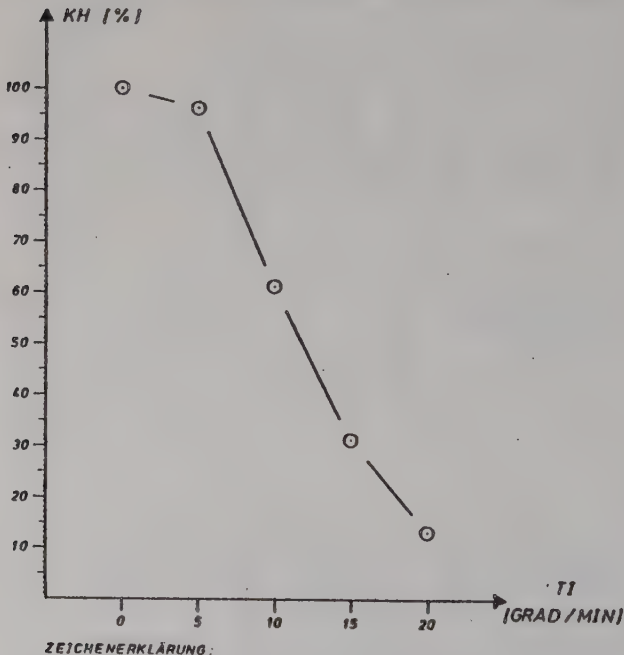
N - ANZAHL DER PATIENTEN

TI - THROMBOSEINDEX

zu Abb.14 Verteilung des Thromboseindex bei Patienten mit gesteigerter Aggregationsneigung. Die Klasse "TI größer als 5 bis TI gleich 10 Grad/Min" ist zahlenmäßig am besten besetzt. Bei Werten über 10 Grad/Min nimmt die Häufigkeit in den einzelnen Klassen kontinuierlich ab. TI- Werte von gleich oder kleiner 5 Grad/Min treten nur in vier Fällen auf.

Nach den Ergebnissen zur Reproduzierbarkeit des PAT III an verschiedenen Meßtagen (Reproduzierbarkeit bei TI- Werten von gleich oder kleiner 10 Grad/Min unsicher) erschien es sinnvoll, die Verteilung des TI im Kollektiv der Patienten mit gesteigerter AN zu ermitteln. Die entsprechende Darstellung als Histogramm zeigt Abb.14, als Summenhäufigkeit Abb.15.

KUMULATIVE HÄUFIGKEIT DES THROMBOSEINDEX BEI PATIENTEN
MIT GESTEIGERTER AGGREGATIONSNEIGUNG ABB. 15



KH - KUMULATIVE HÄUFIGKEIT „GRÖßER ALS“

TI - THROMBOSEINDEX

zu Abb. 15 Kumulative Häufigkeit des TI bei Patienten mit gesteigerter AN. Die Darstellung der kumulativen Häufigkeit in der gewählten Form gibt an, wieviel Prozent der Patienten mit gesteigerter AN (Ordinate) einen TI aufweisen, der über dem auf der Abszisse angegebenen Wert liegt. Ein TI Wert von größer als 10 Grad/Min läßt sich für 61 % der untersuchten Personen ablesen, gleich oder kleiner 10 Grad/Min war er folglich in 39 % der Fälle. Über die Bedeutung des TI- Wertes 10 Grad/Min siehe Text.

Die Klasse "TI größer als 5 bis TI gleich 10 Grad/Min" ist zahlenmäßig am besten besetzt. Unterhalb eines TI von 5 Grad/Min liegen vier Patienten. Bei Werten über 10 Grad/Min nimmt die Häufigkeit in den einzelnen Klassen kontinuierlich ab. Für den Bereich "TI gleich oder kleiner 10 Grad/Min" ergibt sich aus der Summenhäufigkeitskurve ein relativer Anteil von 39 %. Insgesamt muß also bei 37 von 96 Patienten die Diagnose "AN gesteigert" mit einer gewissen Vorsicht gestellt werden (siehe Diskussion methodischer Fragestellungen).

II Einfluß des Medikamentenkonsums auf die Aggregationsneigung

In zahlreichen Berichten (GALLUS und HIRSH, 41,42; GENT und GENTON, 43; MC NICOL et al, 73; REUTER, 89; WEISS, 113) werden Effekte von Arzneimitteln auf die Thrombozytenfunktion mitgeteilt. Zur richtigen Einschätzung der eigenen Ergebnisse muß man sich vor Augen halten, daß die der Auswertung zugrunde liegenden Angaben durch eine Fragebogenaktion ermittelt wurden. Sie stellen nicht etwa das Resultat einer

kontrollierten Doppelblindstudie dar. Ziel der Zusammenstellung kann daher nicht die sichere Beurteilung eines Medikamentes in seiner Wirkung als Aggregationshemmer sein. Vielmehr sollten sich Ansatzpunkte für weiterführende klinische Studien ergeben. Alle Patienten nahmen neben den unten aufgeführten Reinsubstanzen mindestens MARCUMAR^R ein, oft zusätzliche andere Arzneimittel. Daß Summations- und Potenzierungseffekte in einigen Fällen vorkamen, läßt sich zwar vermuten, unter den gegebenen Bedingungen aber weder beweisen noch widerlegen. Von den 150 untersuchten Patienten machten vier keine Angaben zum Medikamentenkonsum. Bei drei von ihnen war die AN gesteigert, bei einem lag sie im Normbereich. Insgesamt 21 Patienten wurden mit MARCUMAR^R allein, ohne weitere Arzneimittel, behandelt. In 11 Fällen ergab sich im PAT III gesteigerte AN, Normalwerte bei den restlichen 10. Als Medikamente mit möglicher aggregationshemmender Wirkung (Abb.16) wurden Pharmaka eingestuft, für die sich bei den mit ihnen behandelten Patienten überwiegend normales Aggregationsverhalten ergab. Die entsprechenden Zahlen für die übrigen Medikamente sind im Tabellenanhang aufgeführt.

zu Abb.16 Einfluß der Medikamenteneinnahme auf die AN. Die Mehrzahl der Patienten, die mit den aufgeführten Medikamenten behandelt wurden, zeigte normale AN. Als Substanzgruppe fallen die Rauwolfia Alkaloide auf: Ajmalin, Raubasin, Rauwolfia Extrakt, Rescinnamin, Reserpin. Bemerkenswert erscheint auch das deutliche Überwiegen des Testergebnisses "AN nicht gesteigert" bei mit Bromhexin HCl (BISOLVON^R) therapierten Kranken.

**EINFLUß DER MEDIKAMENTENEINNAHME ABB. 16
AUF DIE AGGREGATIONSNEIGUNG**

PHARMAKON	+++	++	Ø	GZ
PRENYLAMIN		1	3	4
VERAPAMIL		1	2	3
AJMALIN	1	1	5	7
RAUBASIN	2	2	5	9
RAUWOLFIA EXTRAKT		1	4	5
RESCINNAMIN		2	6	8
RESERPIN	5	4	12	21
CHLORDIAZEPOXID	1		3	4
BROMHEXIN HCL	2		5	7
METHYLHESPERIDIN - CHALKON	1		2	3
HYDROCHLOROTHIAZID	4		5	9
DIHYDRALAZIN	2		4	6
TRIAMTEREN	1		2	3

ZEICHENERKLÄRUNG:

+++ - DEUTLICH GESTEIGERTE AGGREGATIONSNEIGUNG

++ - MÄßIG GESTEIGERTE AGGREGATIONSNEIGUNG

Ø - NORMALE AGGREGATIONSNEIGUNG

GZ - GESAMTZAHL DER MIT DEM MEDIKAMENT BEHANDELTEN
PATIENTEN

Als Substanzgruppe fallen vor allem die Rauwolfia Alkaloide auf. Sie nehmen einen wichtigen Platz in der Hochdrucktherapie ein, häufig in Kombination mit anderen Medikamenten. Bei 21 mit Reserpin, dem Hauptalkaloid, behandelten Patienten lag die AN zwölfmal im Normbereich, mäßig gesteigert war sie in vier, deutlich gesteigert in fünf Fällen. Die Diuretika Hydrochlorothiazid und Triamteren kamen meist in Kombination mit Reserpin zur Anwendung. Die Frage, ob ein eigener aggregationshemmender Effekt vorhanden ist, oder, ob er durch Reserpin nur vorgetäuscht wird, kann nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Dasselbe gilt für Dihydralazin. Wegen der geringen Zahl der Patienten ist der Hinweis auf aggregationshemmende Wirkung von Prenylamin (vier Patienten), Verapamil (drei Patienten), Methylhesperidinchalkon (drei Patienten) und Chlordiazepoxid (vier Patienten) vorsichtig zu bewerten. Größere Zuverlässigkeit besitzen dagegen die Zahlen für Bromhexin HCl. Von den sieben mit diesem Medikament behandelten Patienten waren fünf wegen akuter thrombembolischer Ereignisse stationär aufgenommen. Bei vier von ihnen lag die AN im Normbereich. Einmal war sie gesteigert, allerdings mit deutlich verlängerter TR (11,8 Min) und einem niedrigen TI (7 Grad/Min). Keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregationsneigung ergaben sich für zahlreiche andere Medikamente (siehe Tabellenanhang).

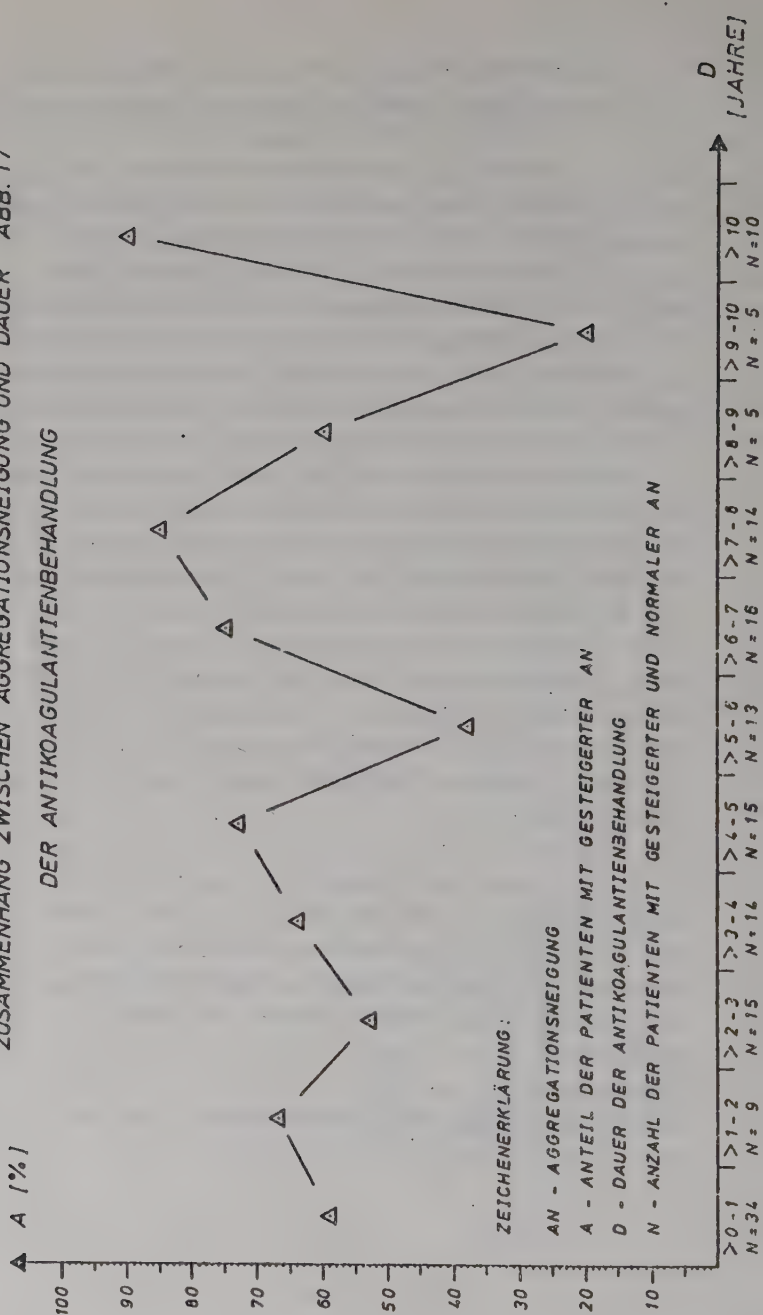
III Zusammenhang zwischen Dauer der Antikoagulantienbehandlung und Aggregationsneigung

Ziel der Auswertung auf einen Zusammenhang zwischen Dauer der Antikoagulantientherapie und Aggregationsneigung hin war die Unterstützung oder Widerlegung folgender Annahmen: 1. Bei den nur kurze Zeit mit MARCUMAR^R behandelten Patienten ist die AN wegen des geringen zeitlichen Abstandes zwischen akutem thrombembolischem Ereignis und Aggregationsmessung häufiger gesteigert. Mit zunehmender Dauer der Antikoagulantientherapie nimmt die AN ab.

2. Die ständige Herabsetzung des Gerinnungspotentials führt kompensatorisch zu einer Änderung der Thrombozytenfunktion. Die AN im PAT III steigt mit zunehmender Dauer der Antikoagulantientherapie an. Die Analyse von Abb.17 zeigt, daß weder These eins noch These zwei die tatsächlichen Verhältnisse widerspiegelt. Der prozentuale Anteil der Patienten mit gesteigerter AN schwankt von Jahr zu Jahr ohne ersichtliche Regelmäßigkeit in weiten Grenzen. Die Kurve nimmt eine beinahe wellenförmige Gestalt an.

zu Abb.17 Zusammenhang zwischen Aggregationsneigung und Dauer der Antikoagulantientherapie. Der Anteil der Patienten mit gesteigerter AN schwankt von Jahr zu Jahr ohne ersichtliche Regelmäßigkeit in weiten Grenzen. Die Kurve nimmt eine beinahe wellenförmige Gestalt an. Ein Zusammenhang zwischen Dauer der Antikoagulantienbehandlung und Aggregationsneigung der Thrombozyten ist nicht erkennbar.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AGGREGATIONSNEIGUNG UND DAUER ABB. 17
DER ANTIKOAGULANTIENBEHANDLUNG



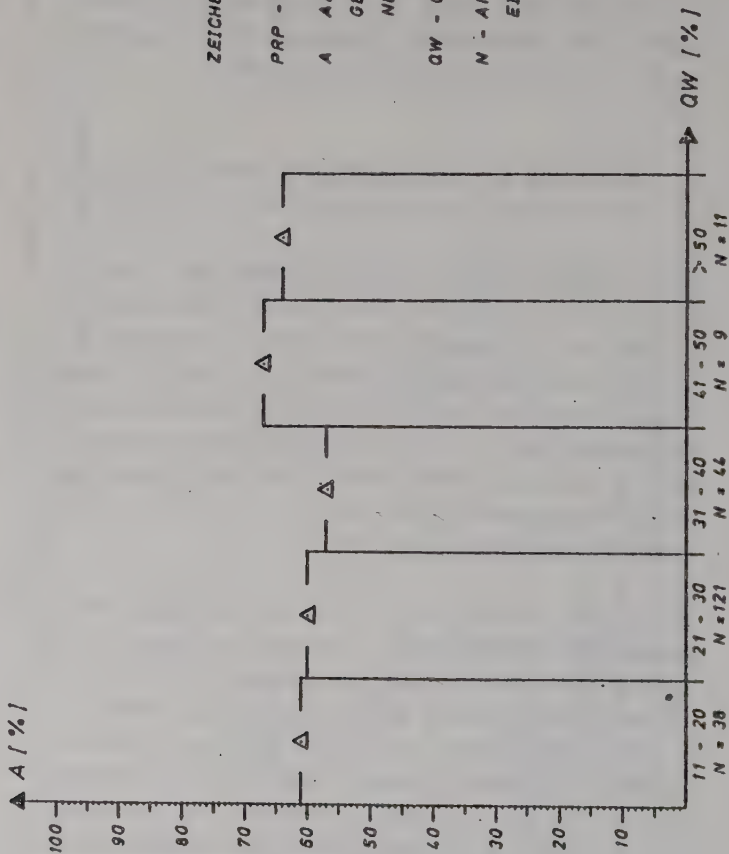
Auch eine weitere Aufschlüsselung innerhalb der Gruppe "Dauer der Antikoagulantientherapie kürzer oder gleich ein Jahr" unter besonderer Berücksichtigung der Patienten im ersten Monat der Antikoagulantienbehandlung lieferte keine besonderen Erkenntnisse. Von 14 Patienten, bei denen der Beginn der Behandlung mit oralen Antikoagulantien maximal 31 Tage zurücklag, war bei neun Patienten (64 %) die AN gesteigert, bei den restlichen fünf Patienten (36 %) lag sie im Normbereich. Die angegebenen Prozentwerte entsprechen exakt den Zahlen im Gesamtkollektiv.

IV Beziehung zwischen Aggregationsneigung und QUICK- Wert- Einstellung

Nach neueren Untersuchungen (ARDLIE und HAN, 3) findet bei Abwesenheit von Thrombin und damit von Fibrin bzw. Fibrinopeptiden keine sekundäre Thrombozytenaggregation statt. Ob bereits geringere Schwankungen im Prothrombingehalt das Aggregationsverhalten der Blutplättchen beeinflussen, sollte die graphische Darstellung der Beziehung zwischen Aggregationsverhalten und QUICK- Wert- Einstellung klären (Abb.18)

zu Abb.18 Zusammenhang zwischen Aggregationsneigung und QUICK- Wert. Der prozentuale Anteil der Patienten mit gesteigerter AN liegt in den verschiedenen QW- Klassen mindestens bei 57 %, höchstens bei 67 %. Die Schwankungsbreite ist äußerst gering. Eine Zu- oder Abnahme der Häufigkeit des Testergebnisses "AN gesteigert" parallel zum QW- Anstieg ist nicht erkennbar. Zusammenhänge zwischen QW und AN sind nicht anzunehmen.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AGGREGATIONSNEIGUNG UND QUICK - WERT ABB. 18



ZEICHENERKLÄRUNG :

PRP - PLÄTTCHENREICHES PLASMA

A ANTEIL DER PRP'S MIT
GESTEIGERTER AGGREGATIONS-
NEIGUNG

QW - QUICK - WERT

N - ANZAHL DER PATIENTEN
EINER QUICK - WERT GRUPPE

Der prozentuale Anteil der Patienten mit gesteigerter AN liegt mindestens bei 57 % (QW : 31 - 40 %), höchstens bei 67 % (QW : 41 - 50 %). Die Schwankungen innerhalb dieser eng gezogenen Grenzen sind gering. Für QW-Einstellungen zwischen 11 und 20 % ergibt sich gesteigerte AN in 61 % der Fälle, für QW'S von 21 - 30 % in 60 % der Messungen. Von den 11 Aggregationsmessungen mit QW'S über 50 % war die AN siebenmal (64 %) gesteigert, viermal normal. Ein Zusammenhang zwischen QW-Einstellung und Aggregationsverhalten läßt sich angesichts dieser Zahlen nicht annehmen.

D Diskussion

Gesamtkollektiv und Untergruppen thrombembolischer Erkrankungen

Gesteigerte AN im PAT III wurde von BREDDIN und Mitarbeitern (20) bei 50 (34,3 %) von 146 Normalpersonen beobachtet. Nach Altersklassen aufgeschlüsselt, fanden sich Prozentwerte von 29,3 % bei zehn- bis neunundzwanzigjährigen, von 27 % bei dreißig- bis neununddreißigjährigen, von 41,7 % bei vierzig- bis neunundvierzigjährigen und 40,6 % bei fünfzig- bis neunundfünfzigjährigen Versuchspersonen. Die aufgeführten Daten sind in zweierlei Hinsicht für die Diskussion der Versuchsergebnisse wichtig. Erstens geht daraus hervor, daß die Aggregationstendenz bis zu einem gewissen Grad parallel zum Lebensalter ansteigt (BREDDIN, 20). Zweitens muß beachtet werden, daß auch gesunde Personen im PAT III Winkel a_1, a_2 von größer als 40° zeigen können. Als Maßstab für die Beurteilung der eigenen Ergebnisse empfiehlt

sich angesichts der Altersverteilung im Patientenkollektiv (siehe Abb.1) ein Vergleich mit dem 40,6 %- Wert der fünfzig- bis neunundfünfzigjährigen Normalpersonen. Er läßt sich weiter untergliedern in eine erste Gruppe von 12,5 % mit mäßig gesteigerter AN und eine zweite Gruppe von 28,1 % mit deutlich gesteigerter AN. Diesen Normalwerten BREDDINS gegenübergestellt, zeigten 64% der Patienten mit thrombembolischen Erkrankungen pathologische PAT III- Werte, in 11% der Fälle Winkel α_2 zwischen 41 und 60°, in 53 % solche von mehr als 60°. Thrombozytenfunktionsstörungen bei einem Teil der an Thrombembolien erkrankten Personen legt ein Vergleich der beschriebenen Daten nahe. Die Schlußfolgerung stimmt mit den Resultaten zahlreicher Untersuchungen überein, die bei venöser Thrombose, Myokardinfarkt und peripherer Durchblutungsstörung gesteigerte Adhäsion oder Aggregation der Blutplättchen feststellten (JÄGER et al, 56; SCHARER, 95; KÖSTERING et al, 59; SALKY und DUGDALE, 91; CHAUDHURI, 26). Andererseits lag die AN bei 54 Patienten (36 %) im Normbereich, wobei ihr Anteil mit 36 % eher zu niedrig als zu hoch angesetzt erscheint. Von 64 Patienten mit Mehrfachmessungen an verschiedenen Tagen war der positive PAT III in 16 Fällen nicht reproduzierbar (siehe Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse an verschiedenen Meßtagen). Niedrige TI- Werte von gleich oder kleiner 10 Grad/Min fanden sich immerhin bei 37 (39 %) der insgesamt 96 Patienten mit gesteigerter AN. Solche Befunde damit zu erklären, daß die Aggregationstendenz im Augenblick des thrombembolischen Ereignisses zwar gesteigert war, sich im nachhinein aber wieder normalisierte, wäre eine nicht begründete Vermutung. Dagegen spricht außerdem der Hinweis auf die Analyse des Zusammenhangs zwischen Dauer der

Antikoagulantientherapie und Aggregationsneigung. Von den 14 Patienten im ersten Monat der MARCUMARtherapie zeigten fünf (36 %) normale, neun (64 %) gesteigerte AN. Die Prozentzahlen spiegeln exakt die Verhältnisse im Gesamtkollektiv wider. Übrig bleibt die schon lange bekannte Tatsache, daß neben Plättchenfunktionsstörungen andere Faktoren an der Thrombogenese beteiligt sein müssen. Zum einen ergibt sie sich aus der Vielschichtigkeit von Fibrinolyse- (CHESTERMAN, 27) und Gerinnungssystem (RATNOFF, 88), in dem die Thrombozyten, wenn auch wichtige, so doch nur Teilfunktionen erfüllen (LOEW, 67). Die enge Verflechtung zwischen plasmatischem und thrombozytärem System wird dabei durch neuere Untersuchungen immer deutlicher (ARDLIE und HAN, 3; WATANABE et al, 109; STACHURSKA et al, 100; BRINKHOUS und MASON, 21). Zum anderen ist bei durchaus normaler Hämostase die Entwicklung einer Thrombose allein auf dem Boden vaskulärer Schäden denkbar (BAUMGARTNER, 7, 8; BENEKE, 11).

BAUMGARTNER (7,8) beschreibt Fibrinniederschläge an endothellosen Gefäßabschnitten als Primärvorgang bei der Entstehung venöser Thrombosen, das Haften von Blutplättchen an subendotheliales Gewebe als möglichen Beginn eines arteriellen Gefäßverschlusses. Daraus folgert er die Antikoagulation bei venöser, die Antiaggregation bei arterieller Thrombosegefahr als therapeutische Konsequenz. Die Aufschlüsselung der eigenen Untersuchungen nach Indikationen zur MARCUMARtherapie unterstützt diesen, aufgrund experimenteller Befunde gewonnenen Ansatzpunkt einer Erkrankungsprophylaxe, nur teilweise. Mit 70 % bei PDBS bzw. 63 % bei CDBS war der Anteil der Patienten mit gesteigerter AN um 11 bzw. 4 % größer, als in der Patientengruppe mit EDVS (59 %). Andererseits lag der Anteil der Patienten mit

gesteigerter AN bei venösen Thrombosen mit 59 % deutlich über dem Vergleichswert im Normalkollektiv BREDDINS (40,6 %). Daneben ließ sich bei 30 % der Patienten mit PDBS und 37 % der Patienten mit CDBS keine gesteigerte AN nachweisen. Ein radikaler Ersatz der Antikoagulantientherapie durch Thrombozytenaggregationshemmung in der Behandlung arterieller Angiopathien ist angesichts der Zahlen nicht gerechtfertigt. Den gleichen Schluß zieht LINKE (66) aus einer Untersuchung, in der er die Wirksamkeit von Antikoagulantien mit dem Effekt von Acetylsalicylsäure und Vasodilantien bei Arteriosclerosis obliterans vergleicht. In seiner Studie waren die Antikoagulantien dem Thrombozytenaggregationshemmer COLFARIT^R sogar überlegen. Da zur Entwicklung des vollständigen Bildes einer venösen Thrombose die Blutplättchen und einer arteriellen die plasmatischen Gerinnungsfaktoren notwendig sind (MARX und MURR, 72), bietet sich, als zumindestens theoretisch optimale Therapie, die Kombination aus Antiaggregantien und Antikoagulantien an. Auf die Probleme bei der praktischen Durchführung gehen MARX und MURR (72) und REUTER (89) ein. Die Kombinationsbehandlung scheint nach dem Ergebnis der eigenen Untersuchung, gesteigerte AN der Thrombozyten als eine Teilursache der Thromboseentstehung, vor allem dann angebracht, wenn die thrombembolische Erkrankung auf primär vaskuläre oder hämodynamische Störungen zurückgeführt werden muß. Sollten Untersuchungen des Gerinnungsstatus mit entsprechenden Testmethoden (VON KAULLA E und VON KAULLA N, 106) einen Defekt im plasmatischen oder thrombozytären System lokalisieren, empfiehlt sich am Testergebnis orientiertes Vorgehen. Für eine Beurteilung des Aggregationsverhaltens im PAT III erscheint dabei eine bessere Normierung und feinere Abstufung der

Ergebnisse notwendig. Solange sich bei Normalpersonen mittleren Alters in mehr als 40 % Winkel α_1, α_2 von größer als 40° nachweisen lassen, ist im Einzelfall eine allein am Winkel α orientierte Auswertung in ihrer Aussagekraft beschränkt. Für Vergleiche größerer Kollektive kann sie, wie die eigenen Ergebnisse zeigen, durchaus genügen. BREDDIN empfiehlt daher den TI als Maßstab für klinische Studien. Zur Abgrenzung von Patienten mit geringer Reproduzierbarkeit des Testergebnisses "AN gesteigert" leistete er gute Dienste. Weitere Studien an größeren Patientenkollektiven, Längs- oder Querschnittuntersuchungen, könnten seinen tatsächlichen Wert klären.

II · Risikofaktoren der Coronaren Herzkrankheit

Gleichsam als Nebenprodukt (siehe Beschreibung des Patientenkollektivs) der Auswertung der Untersuchungsergebnisse auf Arzneimittelwirkungen hin fielen Aussagen zum Aggregationsverhalten bei einigen Risikofaktoren der Coronaren Herzkrankheit an. Die Befunde der Patienten mit Hypertriglyceridämie (AN bei 17 von 27 Patienten gesteigert) und Hyperurikämie (AN bei 5 von 7 Patienten gesteigert) spiegeln in etwa die Verhältnisse im Gesamtkollektiv wider. Fett- und Purinstoffwechselstörungen scheinen die Thrombozytenaggregationsneigung nicht wesentlich zu beeinflussen. Angesichts der geringen Probandenzahl ist die Aussage zur Hyperurikämie allerdings zurückhaltend zu beurteilen. Andere Resultate bei Hyperlipidämie liefert eine Untersuchung von CARVALHO et al (24). Sie fand mit einer Testmethode modifiziert nach BORN (14) bei 17 Patienten mit Hyperlipidämie Typ II gesteigerte Empfindlichkeit der Blutplättchen gegenüber Adrenalin, Collagen und ADP, neben normaler

PF_3 - und PF_4 - Freisetzung, Adhäsion und Retention. Abgesehen von der unterschiedlichen Methodik, bieten sich zwei Erklärungsmöglichkeiten für die entgegengesetzten Resultate. Erstens wurde in der Studie von CARVALHO et al nur eine Untergruppe der Hyperlipidämie mit bekannt hohem Arteriosklerose- und Infarktrisiko (KREMER, 61; PIPER, 86) untersucht, der Typ II nach FREDERICKSON. Zweitens ließen sich Patienten mit dem Risikofaktor Hyperlipidämie bei den beschränkten labortechnischen Möglichkeiten der eigenen Untersuchung nur über die Therapie mit entsprechenden Medikamenten erfassen. Gerade diese Therapie aber könnte zur Normalisierung einer vorher pathologischen Plättchenfunktion geführt haben. Übereinstimmend mit zahlreichen anderen Veröffentlichungen (BREDDIN et al, 20; JÄGER et al, 56; VERRY et al, 104; DOBBIE et al, 33), fällt die gesteigerte AN bei Diabetikern auf (in 12 von 14 Fällen). Ob sie die Erklärung für das gehäufte Auftreten von Gefäßkrankheiten unter Zuckerkranken liefert, läßt sich nach heutigem Wissensstand nicht abschließend beurteilen. Als entscheidenden pathogenetischen Mechanismus für die Arterioskleroseentstehung allgemein hält WALTON (108) zumindest Thrombozytenfunktionsstörungen für wenig wahrscheinlich. Er mißt der veränderten Endothelpermeabilität die ausschlaggebende Rolle am Beginn des Prozesses zu. Das Fortschreiten und die Verschlimmerung der Gefäßveränderungen (BENEKE, 11) wird dagegen durch Blutplättchen mitunterhalten. Auf verschiedenen Stufen der Arterioskleroseentwicklung treten Mikro- und Makrothromben auf, die schließlich zu den bekannten, schweren Durchblutungsstörungen führen (BENEKE, 11). Für die Beschleunigung und rasche Progredienz der vaskulären Schäden bei Diabetikern muß die gesteigerte AN als mögliche Ursache für das Überschießen des an sich physiologischen, reparativen

Vorgangs der Thrombenbildung nach Endotheldefekt beachtet werden. Die in mehr als 50 % der Fälle normale AN bei Hypertonikern steht ohne naheliegende Begründung im Raum. Bluthochdruck führt zu arteriellen Gefäßkomplikationen, zu coronarer und peripherer Durchblutungsstörung. Daher sollte man eigentlich ein genau entgegengesetztes Testergebnis erwarten (siehe Indikationen zur Antikoagulantienbehandlung), gesteigerte AN in einer deutlichen Mehrheit der Fälle. Eine Studie von POPLAWSKI et al (87) bestätigt diese Vermutung. Als Erklärungsmöglichkeit für die auffallend geringe AN bei Hypertonikern in der eigenen Untersuchung bleibt der Hinweis auf eine mögliche Arzneimittelwirkung der Antihypertonika, speziell der Rauwolfia Alkaloide.

III Arzneimittelwirkungen

Als logische Konsequenz aus den zahlreichen Berichten über gesteigerte AN bei thrombembolischen Erkrankungen ergab sich die Suche nach Medikamenten, mit denen sich die Thrombozytenfunktion wieder normalisieren läßt. Die weiteste Verbreitung hat inzwischen die Acetylsalicylsäure gefunden. Mehrere Veröffentlichungen sprechen ihr eine statistisch gesicherte Wirkung zu (LOEW et al, 68, 69; HEY et al, 51; SALZMAN et al, 94). Eine Untersuchung des MEDICAL RESEARCH COUNCIL (74) konnte die signifikante Reduzierung klinisch und szintigraphisch nachweisbarer Phlebothrombosen nicht bestätigen. Zur Diskussion über Wirksamkeit oder Unwirksamkeit der Acetylsalicylsäure soll und kann die Auswertung der eigenen Befunde keinen Beitrag liefern. Die Beachtung der Acetylsalicylsäure ist nur insofern wichtig, als sie von keinem der 150 Patienten eingenommen wurde. Eine Verfälschung der Versuchsergebnisse auf diesem Weg ist daher

ausgeschlossen. Unter den zahlreichen Medikamenten, die nach den geschilderten Kriterien (siehe Versuchsergebnisse - Medikamenteneinflüsse) als Aggregationshemmer in Frage kommen, verdienen vor allem Bromhexin HCl und die Rauwolfia Alkaloide Beachtung. Bei fünf von sieben mit BISOLVON^R behandelten Patienten lag die AN im Normbereich. Die Kurve eines weiteren Kranken zeigte zwar einen Winkel α_2 von 80° , die TR war mit 11,8 Min jedoch deutlich verlängert. Der Wert der geschilderten Ergebnisse wird dadurch gesteigert, daß die Mehrzahl der Probanden (fünf von sieben) wegen akuter thrombembolischer Erkrankungen stationär behandelt wurde. Rauwolfia Alkaloide finden heute weit verbreitet Anwendung in der Hochdruckbehandlung (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 62; DISTLER, 32; MUSCHOLL und RAHN, 76). Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf einer Verminderung der Speicherfähigkeit peripherer sympathischer Ganglien für Noradrenalin (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 63). Für Reserpin wird zusätzlich eine Entleerung dopamin-, noradrenalin- und serotoninhaltiger Granula im Hirnstamm angenommen (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 64). Ähnliche Effekte zeigt Reserpin an Thrombozyten. Es senkt bei Applikation in vivo den 5 - HT- Gehalt im Gesamtblut und in Blutplättchen von Versuchstieren (SHORE et al, 98). Bei Inkubation mit Reserpin in vitro wird 5 - HT aus Kaninchenthrombozyten freigesetzt (CARLSSON et al, 23). Die Fähigkeit der Plättchen, 5 - HT aufzunehmen, ist nach Vorbehandlung der Versuchspersonen mit Reserpin reduziert (BORN et al, 15), in vivo werden die Thrombozyten in wenigen Tagen nahezu serotoninfrei (HARDISTY et al, 46). Daß Zusammenhänge zwischen Rauwolfia Alkaloiden und Blutplättchen bestehen, wird aus den beschriebenen Ergebnissen deutlich. Ob sie allerdings für die überwiegend normale AN der mit

Rauwolfia Alkaloiden behandelten Patienten verantwortlich gemacht werden können, ist damit noch nicht geklärt. HELLEM (48) weist darauf hin, daß Serotonin durch die Wirkung von Thrombin, Collagen, ADP und Adrenalin freigesetzt wird. Die Hämostase läßt sich nach HELLEM (48) durch Blockierung der Serotoninaufnahme der Thrombozyten jedoch nicht beeinflussen. Andere Autoren gehen auf die Zusammenhänge zwischen Blutgerinnungssystem und Sympathikusaktivität ein (O'BRIEN, 80; SIMPSON et al, 99), die durch Rauwolfia Alkaloide herabgesetzt wird. GORDON et al (44) stellten eine gesteigerte Reagibilität der Blutplättchen gegenüber ADP während belastender diagnostischer Eingriffe fest. Sie normalisierte sich etwa eine Stunde später. SCHEELE und BÖHM (96) beurteilen passagere Steigerung der AN während körperlicher Belastung als physiologisches Phänomen. FRISHMAN et al (39) beschreiben die Normalisierung gesteigerter AN durch den beta - Rezeptoren Blocker Propanol bei neun Patienten mit Angina Pectoris. Bereits 1903 fanden VOSBURGH und RICHARDS (107) heraus, daß Adrenalin die Gerinnungszeit bei Hunden verkürzt. UHRY und KAUFMANN (103) beobachteten, daß die intravenöse Applikation von Sympatholytika Hypokoagulabilität hervorrief mit vermehrter Empfindlichkeit gegenüber Heparin. Auf die Zusammenhänge zwischen Hyperkoagulabilität bzw. verminderter fibrinolytischer Aktivität und Stress schließlich gehen CASH (25) und MANNUCCI et al (71) ein. Die aufgeführten Untersuchungen legen die Möglichkeit einer Normalisierung gesteigerter AN durch Rauwolfia Alkaloide zwar nahe, beweisen können sie die Vermutung allerdings nicht. Nachzutragen wäre noch im Hinblick auf die Beeinflussung der thrombozytären Speicherfunktion durch Pharmaka der Hinweis auf Prenylamin (SEGONTIN^R). Bei der Auswertung der eigenen Ergebnisse lag die

AN in drei von vier Fällen im Normbereich. BARTHEL (4) betont, daß Prenylamin in sehr geringer Konzentration zu einer Entspeicherung des 5 - HT von Kaninchenblutplättchen führt. Gleichzeitig wirkt es als starker Hemmer der aktiven 5 - HT- Aufnahme durch Kaninchenblutplättchen (BARTHEL, 4; BARTHEL und MARKWARDT, 5). Ob sich hieraus eine mögliche therapeutische Anwendung als Aggregationshemmer ergibt, läßt sich noch nicht absehen.

IV QUICK- Wert bzw. Dauer der Antikoagulantienbehandlung

Die Zusammenhänge zwischen plasmatischem Gerinnungssystem und Blutplättchen sind vielfältig. Mehrere Gerinnungsfaktoren (I, V, VIII, XI) werden auf der Thrombozytenoberfläche adsorbiert (WEISS, 112). Faktor Xa und V in Verbindung mit Plättchenphospholipid bilden einen Lipoproteinkomplex, der Prothrombin aktiviert (BARTON et al, 6; HEMKER et al, 49; HEMKER und KHAN, 50; JOBIN und ESHOUF, 57; PAPAHAJOPOULOS und HANHAN, 84). Umgekehrt gibt es Beweise dafür, daß Fibrin für die thrombininduzierte Plättchenaggregation benötigt wird (BRINKHOUS und MASON, 21). Thrombin selbst spielt bei der ADP - induzierten Plättchenaggregation eine Rolle (ARDLIE und HAN, 3). Es kann Thrombozyten sowohl direkt als auch über eine Freisetzungsreaktion verklumpen (MUSTARD und PACKMAN, 77; HIRSH und DOERY, 52; HOLMSEN, 53). Aufgrund der engen Verflechtung zwischen Gerinnungsfaktoren und Blutplättchen lag eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation durch Antikoagulantienbehandlung mit MARCUMAR^R im Bereich des Möglichen. Endgültig kann die Frage wegen des

methodischen Vorgehens nicht beantwortet werden. Hierzu wären Aggregationsmessungen vor und später, nach Beginn der MARCUMAR-Behandlung, notwendig. Die Annahme einer verminderten AN durch Antikoagulantienbehandlung ist jedoch aus zwei Gründen unwahrscheinlich. Erstens ist der Anteil der Patienten mit gesteigerter AN von 64 % sehr hoch, größenordnungsmäßig ähnlich vergleichbaren Studien mit nicht antikoagulantienbehandelten Patienten (SCHARRER, 95; BREDDIN et al, 20; JÄGER et al, 56). Zweitens läßt sich aus den eigenen Ergebnissen keinerlei Zusammenhang zwischen QUICK - Wert - Einstellung und AN herausarbeiten (siehe Abb. 18). Nach Einteilung der einzelnen QUICK - Werte in größere Klassen ist ein Ansteigen der AN parallel zum QUICK - Wert nicht erkennbar.

Als ebenso wenig erfolgreich erwies sich der Versuch, eine Beziehung zwischen Dauer der Antikoagulantientherapie und AN herzustellen. Weder erst kurz noch seit langer Zeit mit MARCUMAR^R behandelte Patienten zeigten besonders häufig pathologische AN (siehe Abb. 17). Im ersten Monat nach dem thrombembolischen Ereignis fand sich eine gesteigerte AN bei neun (64 %), eine normale AN bei fünf (36 %) von 14 Probanden. Die Prozentwerte spiegeln exakt die Verhältnisse im Gesamtkollektiv wider. In der Klasse der Patienten, die 10 und mehr Jahre lang bereits regelmäßig MARCUMAR^R einnehmen, war die AN bei neun von zehn Patienten gesteigert. Daraus eine kompensatorische Steigerung der Thrombozytenfunktion als Reaktion auf verminderte Faktorenaktivität zu folgern, erscheint jedoch unzulässig. Im ersten Jahr der MARCUMARtherapie lag die AN in 58,82 % der Fälle außerhalb der Norm, im zweiten Jahr bei 66,66 %, im dritten bei 53,33 %, im vierten bei 64,28 %, im fünften bei 73,33 %, im sechsten bei 38,46 % etc. (siehe Abb. 17). Die

geschilderten Zahlen lassen keinerlei innere Ordnung erkennen. Sie scheinen unsystematisch hintereinandergereiht. Eine positive Korrelation zwischen Dauer der Antikoagulantienbehandlung und Aggregationsneigung ist nicht erkennbar.

E Schlußbemerkungen

Die Untersuchung zum Verhalten der Thrombozytenaggregationsneigung bei oraler Antikoagulantienbehandlung wurde an 150 Patienten der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätskliniken der JOHANNES GUTENBERG - Universität in Mainz durchgeführt. Einziges Kriterium für die Eignung als Proband war die regelmäßige Einnahme von MARCUMAR^R und fehlende gleichzeitige Applikation von Aggregationshemmern. Auf weitere Abgrenzung in Bezug auf Medikamentenkonsum, sekundäre Erkrankungen oder Alter wurde verzichtet. Als Vorteil ergab sich daraus die Möglichkeit, die Versuchsergebnisse nach den verschiedensten Gesichtspunkten auszuwerten. Nachteilig fällt die Erkenntnis ins Gewicht, daß Überlagerungseffekte nicht auszuschließen sind. Vor allem die Medikamentenwirkungen lassen sich schwer abschätzen. Insgesamt gesehen, sollte man sie jedoch nicht überbewerten, vor allem nicht im Sinne einer Verminderung der AN. Von den 21 Patienten ohne jede weitere Medikamenteneinnahme außer MARCUMAR^R lag die AN in 10 Fällen (47,6 %) im Normbereich, elfmal (52,6 %) war sie gesteigert. Normale AN findet sich also noch häufiger als im Gesamtkollektiv. Daraus umgekehrt zu schließen, daß die AN durch Medikamenteneinnahme gesteigert worden sei, dürfte wohl ebenfalls eine zu weitgehende Schlußfolgerung sein. Im Vordergrund der Untersuchung stand die Absicht, den prozentualen Anteil der Patienten mit gesteigerter AN zu ermitteln. Neben den Untersuchungen zu methodischen Fragestellungen sollten die übrigen Auswertungskriterien weniger unklare Sachverhalte endgültig abklären, als vielmehr Ansatzpunkte für weitere Studien liefern.

F Zusammenfassung

1. PRP von 150 Patienten der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätskliniken Mainz wurde an verschiedenen Meßtagen im PAT III nach BREDDIN untersucht.
2. Gesteigerte Aggregationsneigung fand sich bei 96 (64 %) der 150 Probanden, normale Thrombozytenaggregation in 54 (36 %) Fällen.
3. Aufgeschlüsselt nach Indikationen zur Antikoagulantientherapie ergab sich folgendes Bild: In der Untergruppe mit coronarer Durchblutungsstörung lag die Aggregationsneigung in 37 % der Fälle im Normbereich, bei peripherer und cerebraler Durchblutungsstörung in 30 %, bei embolischen Erkrankungen und deren Vorläufern in 32 % der jeweiligen Probandengruppe. Normale PAT III- Werte zeigten 41 % der Patienten mit Erkrankungen des venösen Systems. Der Anteil der Patienten mit deutlich gesteigerter Aggregationsneigung war jeweils größer als der Prozentwert für mäßig gesteigerte Aggregationsneigung.
4. Auffallend häufig war die Aggregationsneigung bei Diabetikern gesteigert (in 12 von 14 Fällen), unerwartet selten bei mit Antihypertonika behandelten Hochdruckkranken (in 9 von 20 Fällen).
5. Ein Zusammenhang zwischen QUICK- Wert- Einstellung bzw. Dauer der Antikoagulantienbehandlung und Thrombozytenaggregationsneigung zeichnete sich nicht ab. Für die Beeinflussung der Aggregationsneigung durch Antikoagulantienbehandlung ergaben sich keine Hinweise.
6. Gesteigerte Aggregationsneigung als alleinige, entscheidende Ursache für thromboembolische Erkrankungen erscheint angesichts des hohen Anteils der Patienten mit normaler Thrombozytenaggregation unwahrscheinlich. Gestützt wird diese Erkenntnis

durch die Tatsache, daß die PAT III- Werte bei etwa 40 % der Normalpersonen einer vergleichbaren Altersklasse bereits pathologisch ausfallen.

7. Zur Methodik des PAT III ist festzustellen, daß stärkere Einflüsse der Thrombozytenzahl auf das Versuchsergebnis auch oberhalb des von BREDDIN angegebenen Grenzwertes von 200 000 Blutplättchen pro Mikroliter PRP aufzutreten scheinen.

8. Die Reproduzierbarkeit des Testergebnisses "Aggregationsneigung gesteigert" an verschiedenen Meßtagen wird nach den eigenen Erfahrungen unterhalb eines Thromboseindex von 10 Grad/Min unsicher.

9. Trotz der aufgezeigten technischen Probleme stellt die Messung der Thrombozytenaggregation im PAT III nach BREDDIN eine klinisch wertvolle Bereicherung der diagnostischen Möglichkeiten bei thrombembolischen Erkrankungen dar.

G Tabellenanhang

Zeichenerklärung:

- ++ - deutlich gesteigerte Aggregationsneigung
 + - mäßig gesteigerte Aggregationsneigung
 - - normale Aggregationsneigung
 GZ - Gesamtzahl der Patienten mit gesteigerter
 und normaler Aggregationsneigung

.I Einzeldiagnosen zur Antikoagulantienbehandlung
und Aggregationsneigung

	++	+	-	GZ
Coronare Durchblutungsstörung	32	6	22	60
Herzinfarkt	31	6	21	58
Angina Pectoris	1		1	2
Periphere und cerebrale Durch- blutungsstörung	14	5	8	27
Periphere Durchblutungsstörung im engeren Sinn	6	3	2	11
Arterielle Verschlusskrankheit	4	1	2	7
Aorto - femoraler Bypass			2	2
Stenose der Arteria femoralis			1	1
Ausschälplastik der Arteria femoralis	1			1
Femoralis - Poplitea Venenbypass			1	1
Arteria subclavia Verschluss	1			1

	++	+	-	GZ
Arteria femoralis Verschluss		1		1
Zustand nach Thrombektomie	1			1
Hirngefäßthrombose	1			1
Erkrankungen des venösen Systems	20	4	17	41
Becken- und Beinvenenthrombose	10	2	8	20
Postthrombotisches Syndrom	5	2	2	9
Thrombophlebitis	2		4	6
PAGET - VON SCHROETTER Syndrom			1	1
Unterschenkelthrombose	1			1
Variköser Symptomenkomplex	1			1
Mesenterialvenenthrombose			1	1
Augenvenenthrombose	1			1
Stenose der Vena cava inferior			1	1
Embolische Erkrankungen und deren Vorläufer	13	2	7	22
Lungenembolie	1	1	3	5
Beinvenenthrombose und Embolie	4			4
Mitralstenose und Hirnembolie	2			2
rezidivierende Thrombophlebitis und Embolie	2			2
Zustand nach Aortenklappenersatz	2			2
Hirnembolie		1		1
Absolute Arrhythmie	1		1	2
Mitralstenose, Dilatation			1	1
Mitralvitium			2	2
Zustand nach Embolie	1			1

II Arzneimittelgebrauch und Aggregationsneigung

	++	+	-	GZ
Vasoaktive Amine				
Bencyclan	2		1	3
Prenylamin		1	3	4
Verapamil		1	2	3
Nikotinsäurederivate				
Inositolnikotinat	2	1	2	5
Nikotinsäure	5	1	3	9
Pyridyl Carbinol	7		3	10
Xantinol Nikotinat	1	2	2	5
Rauwolfia Alkaloide				
Ajmalin	1	1	5	7
Raubasin	2	2	5	9
Rauwolfia Extrakt		1	4	5
Rescinnamin		2	6	8
Reserpin	5	4	12	21
Mutterkornalkaloide				
Dihydroergocristin	2	2	2	6
Dihydroergocornin-	1	1	1	3
Dihydroergocryptin				
Xanthinderivate				
Pentifyllin	5	1	1	7
Pentoxyfyllin	2		2	4
Theophyllin	6	2	3	11

	++	+	-	GZ
Digitalisglykoside				
Acetyldigoxin	18	3	11	32
Methyldigoxin	2		1	3
Digoxin	17	2	12	31
"Nitrite, Nitrate"				
Isosorbiddinitrat	6	1	4	11
Nitroglycerin	6	1	2	9
Pentaerythryltetranitrat	2	1	1	4
Propionsäureester				
Clofibrat	13	1	6	20
Etofibrat	1	2	1	4
Thiaziddiuretika				
Benzyl Rodiuran	1	1	1	3
Hydrochlorothiazid	4		5	9
Thiabutazid	1	1	2	4
Benzodiazepinderivate				
Chlordiazepoxid	1		3	4
Diazepam	3	2	3	8
Prazepam	2		1	3
Orazepam	2		2	4
Sonstige				
Aescin	2	1	2	5
Allopurinol	3	1	2	6

	++	+	-	GZ
Aminophenazon	1	1	1	3
Bromhexin HCl	2		5	7
Butylbiguanid	4	2		6
Carbochromen	5	2	3	10
Dihydralazin	2		4	6
Etilefrin	1	1	1	3
Fendilin	3			3
Ungesättigte Fettsäuren	3		2	5
Glibenclamid	4		1	5
Methylhesperidinchalkon	1		2	3
Nifedipin	3	1		4
Oxyfedrin	2		1	3
Phenobarbital	1	1	1	3
Pindolol	2		1	3
Propanolol	4			4
Rutoside	2		1	3
Spironolactone	5			5
Triamteren	1		2	3
Patienten ohne zusätzliche Medikamenteneinnahme neben MARCUMAR ^R	9	2	10	21
Patienten ohne Angabe des Medikamentenkonsums	3		1	4

III* Einzelergebnisse im Rahmen der Vergleichsmessung

Zeichenerklärung:

- a - Spontansedimentation
 b - 5 Min Zentrifugation bei 193 G
 c - 1 : 1- Verdünnung

1 Versuchsreihe mit 10 ml Citratblut

Plasma Nr.	a ₁	a ₂	TR	MA	TZ
1					
a	10	70	5,4	420	546
b	11	67	7,1	410	461
c	7	28	9,3	140	294
2					
a	8	70	6,3	370	357
b	15	71	6,4	490	348
c	5	17	10,9	130	215
3					
a	6	68	6,7	360	506
b	5	-	-	60	446
3	5	-	-	50	286
4					
a	14	66	4,7	460	433
b	11	54	7,6	420	413
c	4	-	-	20	214

Plasma Nr.	a_1	a_2	TR	MA	TZ
5					
a	12	74	5,9	500	459
b	14	75	5,3	570	462
c	6	-	-	50	218
6					
a	2	77	9,5	540	648
b	3	73	9,9	530	554
c	2	-	-	10	338
7					
a	15	62	4,4	360	425
b	12	37	6,7	190	320
c	9	-	-	80	226
8					
a	6	80	5,3	550	612
b	6	71	8,0	500	457
c	2	-	-	30	266
9					
a	3	65	8,9	330	548
b	6	51	9,5	370	443
c	6	-	-	30	304
10					
a	17	70	2,4	320	391
b	12	58	4,3	340	305
c	10	23	7,8	150	210
11					
a	2	65	10,6	410	433
b	5	-	-	90	265
c	3	-	-	60	240

Plasma Nr.	a ₁	a ₂	TR	MA	TZ
12					
a	9	76	6,0	480	706
b	10	76	5,5	520	681
c	1	-	-	10	372
13					
a	11	78	5,0	600	464
b	7	74	7,5	550	441
c	5	-	-	60	223
14					
a	20	48	11,4	220	381
b	4	-	-	50	324
c	2	-	-	30	222
15					
a	24	74	4,7	520	657
b	11	42	7,9	250	436
c	12	-	-	100	342
16					
a	58	82	2,3	630	607
b	19	72	3,8	420	398
c	32	74	2,9	370	327
17					
a	5	68	8,3	520	714
b	6	71	8,8	590	689
c	5	-	-	40	378
18					
a	18	73	3,1	350	528
b	17	72	3,8	500	384
c	13	53	4,5	270	312

Plasma Nr.	a ₁	a ₂	TR	MA	TZ
19					
a	10	59	6,4	330	465
b	13	53	6,3	320	434
c	7	-	-	70	278
20					
a	27	72	3,7	460	733
b	8	75	6,6	480	550
c	11	42	5,9	210	391

2 Versuchsreihe mit 5 ml Citratblut
Spontansedimentation - 5 Min - 193 G

Plasma Nr.	a ₁	a ₂	TR	MA	TZ
1					
a	8	56	6,3	450	531
b	4	13	13,9	190	445
2					
a	6	83	6,6	630	634
b	5	76	9,3	450	483
3					
a	26	65	4,5	410	542
b	12	21	7,8	180	380
4					
a	8	72	6,9	470	518
b	5	-	-	50	281
5					
a	10	81	5,1	580	626
b	9	-	-	70	293

Plasma Nr.	a ₁	a ₂	TR	MA	TZ
6					
a	11	70	7,1	500	502
b	7	-	-	80	294
7					
a	10	73	5,1	400	567
b	12	24	7,0	170	289
8					
a	29	79	2,7	550	443
b	5	63	9,7	380	324
9					
a	13	53	6,3	310	386
b	6	-	-	60	282
10					
a	5	83	5,0	570	767
b	4	74	9,2	510	512
11					
a	13	82	2,3	460	632
b	11	73	7,1	460	443
12					
a	38	72	2,4	430	521
b	16	48	4,9	280	399
13					
a	26	63	3,4	370	434
b	7	16	9,6	150	272
14					
a	15	65	4,7	420	420
b	15	50	5,6	310	376

Plasma Nr.	a ₁	a ₂	TR	MA	TZ
15					
a	11	71	4,7	270	662
b	4	10	9,8	70	302
16					
a	27	75	3,6	620	641
b	8	72	6,8	530	489
17					
a	21	78	3,6	550	302
b	11	53	5,1	300	215
18					
a	23	71	5,6	540	558
b	15	45	8,2	280	449
19					
a	46	76	2,7	560	481
b	12	38	8,6	160	258
20					
a	14	63	5,9	450	486
b	5	-	-	50	326

3 Versuchsreihe mit 5 ml Citratblut
Spontansedimentation - 1 : 1- Verdünnung

Plasma Nr.	a ₁	a ₂	TR	MA	TZ
1					
a	20	57	4,4	360	483
c	5	-	-	50	205

Plasma Nr.	a ₁	a ₂	TR	MA	TZ
2					
a	7	65	6,8	400	538
c	3	-	-	40	255
3					
a	9	64	8,3	410	517
c	6	-	-	70	231
4					
a	17	80	4,0	600	679
c	10	46	6,7	150	319
5					
a	14	68	4,8	420	411
c	6	-	-	90	200
6					
a	14	61	4,3	300	404
c	9	31	7,1	170	221
7					
a	10	74	7,1	560	514
c	6	13	10,2	110	257
8					
a	3	67	6,0	240	557
c	4	-	-	30	294
9					
a	7	43	11,6	350	475
c	2	13	7,8	160	362
10					
a	26	71	4,6	410	532
c	5	-	-	70	254

Plasma Nr.	a ₁	a ₂	TR	HA	TZ
11					
a	6	61	6,6	210	484
c	5	-	-	50	222
12					
a	30	79	3,0	540	534
c	13	50	6,5	250	240
13					
a	10	54	7,5	350	465
c	2	-	-	40	235
14					
a	12	55	5,3	270	443
c	10	18	8,7	180	213
15					
a	14	65	4,3	490	640
c	12	-	-	130	348
16					
a	6	65	7,6	330	453
c	6	-	-	90	200
17					
a	14	65	6,3	400	376
c	3	-	-	20	236
18					
a	8	76	3,3	550	733
c	10	50	4,8	240	318

Plasma Nr.	a_1	a_2	TR	MA	TZ
19					
a	4	61	10,9	370	541
c	3	-	-	30	241
20					
a	6	71	6,0	500	476
c	2	-	-	10	237

H Literaturverzeichnis

1 ALEXANDER B.

Clotting factor VII (proconvertin): synonymy, properties, clinical and clinicolaboratory aspects

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Boston
260, 1218, 1959

2 AMUNDSEN M.A., SPITTEL J.A., THOMPSON J.H.,
OWEN C.A.

Hypercoagulability associated with malignant disease and with the postoperative state: evidence for elevated levels of antihemophilic globulin

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, Philadelphia
58, 608, 1963

3 ARDLIE N.G., HAN P.

Enzymatic basis for platelet aggregation and release: the significance of the platelet atmosphere and the relationship between platelet function and blood coagulation

BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, Oxford
26, 331, 1974

4 BARTHEL W.

Über den Einfluß von Pharmaka auf die Aminspeicherfunktion der Blutplättchen

FOLIA HAEMATOLOGICA, Leipzig
92, 497, 1969

5 BARTHEL W., MARKWARDT F.

Influence of drugs on uptake and release of platelet 5 - HT

in: PUDLAK P., LIBANSKY J., HERMANSKY F.

The role of platelets in haemostasis and thrombosis

ACTA UNIVERSITATIS CAROLINAE; MEDICA, Praha
Monographia 53 - 54, 1972, S.: 185

- 6 BARTON P.G., JACKSON C.H., HANAHAN D.J.

Relationship between factor V and activated factor X in the generation of prothrombinase

NATURE, London
192, 1197, 1961

- 7 BAUMGARTNER H.R.

New aspects in thrombogenesis

VASA, Bern
3, 60, 1974

- 8 BAUMGARTNER H.R.

Pathophysiologische und experimentelle Grundlagen der Thrombogenese

SCHWEIZERISCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, Basel
104, 109, 1974

- 9 BAUMGARTNER H.R., TRANZER J.P., STUDER A.

An electron microscopic study of platelet thrombus formation in the rabbit with particular regard to 5 - hydroxytryptamine release

THROMBOSIS ET DIATHESIS HAEMORRHAGICA, Stuttgart
18, 592, 1967

- 10 BAUMGARTNER H.R.

The role of blood flow in platelet adhesion, fibrin deposition, and formation of mural thrombi

MICROVASCULAR RESEARCH, New York
5, 167, 1973

- 11 BENEKE G.

Pathophysiologische und pathomorphologische Betrachtungen zur Arteriosklerose

THERAPEUTISCHE BERICHTE 1/75 (BAYER LEVERKUSEN),
47, 5, 1975

- 12 BETTEX - GALLAND M., LÜSCHER E.F.

Untersuchungen über die Auslösung der viskösen Metamorphose der menschlichen Blutplättchen durch Immunkomplexe

PATHOLOGIA ET MICROBIOLOGIA, Basel
27, 533, 1964

- 13 BIZZOZERO J.

Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung

VIRCHOWS ARCHIV FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND
PHYSIOLOGIE UND KLINISCHE MEDIZIN, Berlin
90, 261, 1882

- 14 BORN G.V.

Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal

NATURE, London
194, 927, 1962

- 15 BORN G.V., INGRAM G.J., STACEY R.S.

The relationship between 5 - hydroxytryptamine and adenosine triphosphate in blood platelets

BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, London
13, 62, 1962

- 16 BORNETT J.

Hygiene

GEORG THIEME Verlag, Stuttgart, 1974
S.: 9 und S.: 11

- 17 BOUNAIEAUX Y.

L'accrolement des plaquettes aux fibres sous-endotheliales

COMPTES RENDUS DES SEANCES DE LA SOCIETE DE
BIOLOGIE ET DE SES FILIALES, Paris
153, 865, 1959

18 BREDDIN K.

Über die gesteigerte Thrombozytenagglutination
bei Gefäßkrankheiten

SCHWEIZERISCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, Basel
95, 655, 1965

19 BREDDIN K., GRUN H., KRZYWANIEK H.J., SCHREMMER W.P.

Zur Messung der "spontanen" Thrombozytenaggregation.
Plättchenaggregationstest III. Methodik

KLINISCHE WOCHENSCHRIFT, Berlin
53, 81, 1975

20 BREDDIN K., GRUN H., KRZYWANIEK H.J., SCHREMMER W.P.

On the measurement of the spontaneous platelet
aggregation. The platelet aggregation test III.
Methods and first clinical results

THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, Stuttgart
35, 669, 1976

21 BRINKHOUS K.M., MASON R.G.

Fibrinogen: requirement for platelet aggregation
and adhesion

in: PUDLAK P., LIBANSKY F., HERMANSKY F.

The role of platelets in haemostasis

ACTA UNIVERSITATIS CAROLINAE; MEDICA, Praha
Monographia 53 - 54, 1972, S.: 9

22 BRODIE G.N., BAENZIGER N.L., CHASE L.R.,
MAJERUS P.W.

The effects of thrombin on adenyl cyclase activity
and a membrane protein from human platelets

JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, Boston
51, 81, 1972

- 23 CARLSSON A., SHORE P.A., BRODIE B.B.

Release of serotonin from blood platelets by reserpine in vitro

JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, Baltimore
120, 334, 1957

- 24 CARVALHO A.C., COLMAN R.W., LEES R.S.,

Platelet function in hyperlipoproteinemia

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Boston
290, 434, 1974

- 25 CASH J.D.

Platelets, fibrinolysis and stress

in: BRINKHOUS K.M., OWREN P.A., HINOM S.,
SURGENOR D.M., SHERRY S., STENGLE J.M.

Thrombosis: risk factors and diagnostic approaches

F.K. SCHATTAUER Verlag, Stuttgart - New York, 1972
S.: 93

- 26 CHAUDHURI S.

Platelet adhesiveness in the assessment of ischaemic heart diseases

THROMBOSIS RESEARCH, Elmsford - N.Y.
6, 209, 1975

- 27 CHESTERMAN C.N.

The fibrinolytic system and haemostasis

THROMBOSIS ET DIATHESIS HAEMORRHAGICA, Stuttgart
34, 368, 1975

- 28 COOPERBERG A.A., TEITELBAUM J.I.

The concentration of antihemophilic globulin (AHG) in patients with coronary artery disease

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, Philadelphia
54, 899, 1961

- 29 DAY H.J., HOLMSEN H.
Concepts of the blood platelet release reaction
SERIES HAEMATOLOGICA, Kobenhavn
4, 3, 1971
- 30 DEKHUYZEN M.C.
Über die Thrombozyten
ANATOMISCHER ANZEIGER, Jena
19, 529, 1901
- 31 DEYKIN D.
Emerging concepts of platelet function
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Boston
290, 144, 1974
- 32 DISTLER A.
Arterielle Hyper- und Hypotonie
in: WOLFF H.P., WEIHRAUCH T.R.
Internistische Therapie
URBAN u. SCHWARZENBERG Verlag, München, Berlin, Wien
1975, S.: 635
- 33 DOBBIE J.G., KWAAN H.C., COLWELL J., SUWANWELA N.
Role of platelets in pathogenesis of diabetic
retinopathy
ARCHIVES OF OPHTHALMOLOGY, Chicago
91, 107, 1974
- 34 EBERTH J.C., SCHIMMELBUSCH C.
Experimentelle Untersuchungen über Thrombose
VIRCHOWS ARCHIV FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND
PHYSIOLOGIE UND KLINISCHE MEDIZIN, Berlin
103, 39, 1886

35 EGEBERG O.

Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia

THROMBOSIS ET DIATHESIS HAEMORRHAGICA, Stuttgart
13, 516, 1965

36 FLEISCHMAN A.I., BIERENBAUM M.L. JUSTICE D.,
STIER A., SULLIVAN A.

In vivo platelet function in acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accidents and following surgery

THROMBOSIS RESEARCH, Elmsford - N.Y.
6, 205, 1975

37 FRENCH J.E., MACFARLANE R.G., SANDERS A.G.

The structure of haemostatic plugs and experimental thrombi in small arteries

BRITISH JOURNAL OF EXPERIMENTAL PATHOLOGY, London
45, 467, 1964

38 FRIEDBERG V., HIERSCHE H.D.

Geburtshilfe

GEORG THIEME Verlag, Stuttgart, 1975
S.: 162

39 FRISHMAN W.H., WEKSLER B., CHRISTODOULOU J.P.,
SMITHEN C., KILLIP T.

Reversal of abnormal platelet aggregability and change in exercise tolerance in patients with angina pectoris following oral propranolol

CIRCULATION; JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION, New York
50, 887, 1974

40 GAARDER A., JONSEN J., LALAND S., HELLEA A.,
OWREN P.A.

Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets

NATURE, London
192, 531, 1961

- 41 GALLUS A.S., HIRSH J.
Antithrombotic drugs: part I
DRUGS, Basel
12, 41, 1976
- 42 GALLUS A.S., HIRSH J.
Antithrombotic drugs: part II
DRUGS, Basel
12, 132, 1976
- 43 GENT M., GENTON E.
Critical evaluation of platelet - inhibiting
drugs in thrombotic disease
PROGRESS IN HEMATOLOGY, New York
9, 929, 1975
- 44 GORDON J.L., BOWYER D.E., EVANS D.W., MITCHINSON N.J.
Human platelet reactivity during stressful
diagnostic procedures
JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, London
26, 958, 1973
- 45 GRETE K.
Studies on the mechanism of thrombin- catalyzed
hemostatic reactions in platelets
ACTA PHYSIOLOGICA SCANDINAVICA
(Supplement) 195, 1, 1962
- 46 HARDISTY R.M., INGRAM G.I., STACEY R.S.
Reserpine and human platelet 5 - hydroxytryptamine
EXPERIENTIA, Basel
12, 424, 1956

- 47 HASLAM R.J., ROSSON G.M.,
Effect of vasopressin on human blood platelets
JOURNAL OF PHYSIOLOGY, London
219, 36 P, 1971
- 48 HELLEM A.J.
Metabolic disorders of platelets
ADVANCES IN INTERNAL MEDICINE, New York
17, 171, 1971
- 49 HEKKER H.C., ESHOUF M.P., HEKKER P.W.,
SWART A.C., MACFARLANE R.G.
Formation of prothrombin converting activity
NATURE, London
215, 248, 1967
- 50 HEKKER H.C., KHAN M.J.
Reaction sequence of blood coagulation
NATURE, London
215, 1201, 1967
- 51 HEY D., HEINRICH D., BURKHARDT H.
Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen
bei großen Hüftgelenkseingriffen
MÜNCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, München
115, 1967, 1973
- 52 HIRSH J., DOERY J.C.
Platelet function in health and disease
PROGRESS IN HEMATOLOGY, New York
7, 185, 1971
- 53 HOLMSEN H.
The platelet: its membrane, physiology and
biochemistry
CLINICS IN HAEMATOLOGY, London
1, 235, 1972

54. HOVIG T.

Aggregation of rabbit blood platelets produced
in vitro by saline "extract" of tendons

THROMBOSIS ET DIATHESIS HAEMORRHAGICA, Stuttgart
9, 248, 1963

55. HUGUES J., LAPIERE C.M.

Nouvelles recherches sur l'accrolement des plaquettes
aux fibres de collagene

THROMBOSIS ET DIATHESIS HAEMORRHAGICA, Stuttgart
11, 327, 1964

56. JÄGER W., KUTSCHERA J., WENDEBERG H., KAUSCHMANN R.,
RIESE W., PIETSCH U., BERGER E., BENNERT C.

Die fortlaufende Messung der Plättchenaggregation
ohne Zugabe von Aggregationsauslösern

BLUT, München
24, 184, 1974

57. JOBIN F., ESNOUF M.P.

Studies on the formation of the prothrombin-
converting complex

BIOCHEMICAL JOURNAL, London
102, 666, 1967

58. KATTLOVE H.E.

Primary platelet aggregation energy metabolism
and the effect of inhibitors

BIOCHEMICA ET BIOPHYSICA ACTA, Amsterdam
372, 135, 1974

59. KÖSTERING H., WALTHER C., GRÜNE M., KÖNIG F.,
VÖLKER P.

Untersuchungen zur Thrombozytenadhäsivität
bei Patienten mit Gefäßkrankheiten

ZEITSCHRIFT FÜR KLINISCHE CHEMIE UND KLINISCHE
BIOCHEMIE, Berlin
11, 215, 1973

60 KORSAN - BENGTSEN K.

Risk factors in the pathogenesis of thrombosis.

in: BRINKHOUS K.M., OWREN P.A., HINNOM S.,
SURGENOR D.H., SHERRY S., STENGLE J.M.

Thrombosis: risk factors and diagnostic approaches

F.K. SCHATTAUER Verlag, Stuttgart - New York, 1972
S.: 199

61 KREMER G.J.

Störungen der Ernährung und des Stoffwechsels

in: WOLFF H.P., WEIHRAUCH T.R.

Internistische Therapie

URBAN u. SCHWARZENBERG Verlag, München, Berlin, Wien
1975, S.: 824

62 KUSCHINSKY G., LÜLLMANN H.

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie

GEORG THIEME Verlag, Stuttgart, 1974
S.: 45

63 KUSCHINSKY G., LÜLLMANN H.

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie

GEORG THIEME Verlag, Stuttgart, 1974
S.: 26

64 KUSCHINSKY G., LÜLLMANN H.

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie

GEORG THIEME Verlag, Stuttgart, 1974
S.: 32

65 LEU H.J.

Pathogenese und Morphologie der venösen
Thrombose

in: HACH W.

Die venöse Thrombose

F.K. SCHATTAUER Verlag, Stuttgart - New York, 1976
S.: 1

66 LINKE H.

Langzeitprophylaxe mit ASS (COLFARIT^R) bei
arteriellen Angiopathien

THERAPEUTISCHE BERICHTE 1/75 (BAYER LEVERKUSEN)
47, 33, 1975

67 LOEW D.

Die Bedeutung der Thrombozyten für die Thrombogenese
und die pharmakologische Beeinflussung der
Thrombozytenfunktion

MÜNCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, München
116, 1409, 1974

68 LOEW D., BOEHME K., ARTIK N.

Modell einer Studie zum Nachweis der antithrombo-
tischen Wirkung von ASS zur postoperativen
Thrombembolie - Prophylaxe

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, Stuttgart
99, 558, 1974

69 LOEW D., WELLMER H.K., BAER U., MERGUET H.,
RUMPF P., PETERSEN H., BROMIG G., PERSCH W.F.,
MARX F.J., VON BARY S.M.

Postoperative Thrombembolie - Prophylaxe mit
Acetylsalicylsäure

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, Stuttgart
99, 565, 1974

70 LÜSCHER E. F., BETTEX - GALLAND H.

Thrombosthenin, the contractile protein of blood
platelets. New facts and problems

PATHOLOGIE - BIOLOGIE (Supplement), Paris
20, 89, 1972

- 71 MANNUCCI P.M., GAGNATELLI G., D'ALONZO R.,
Stress and blood coagulation
in: BRINKHOUS K.M., OWREN P.A., HIRSHOM S.,
SURGENOR D.M., SHERRY S., STENGLE J.M.
Thrombosis: risk factors and diagnostic approaches
F.K. SCHATTAUER Verlag, Stuttgart - New York, 1972
S.: 105
- 72 MARX R., MURR H.
Zum Problem einer Kombinationstherapie mit
Antiaggregantien und Antikoagulantien
THERAPEUTISCHE BERICHTS 1/75 (BAYER LEVERKUSEN)
47, 48, 1975
- 73 MC NICOL G.P., MITCHELL J.R., REUTER H.,
VAN DE LOO J.
Platelets in thrombosis. Their clinical significance
and the evaluation of potential drugs
THROMBOSIS ET DIATHESIS HAEMORRHAGICA, Stuttgart
31, 379, 1974
- 74 MEDICAL RESEARCH COUNCIL
(report of the STEERING COMMITTEE)
Effect of aspirin on postoperative venous thrombosis
LANCET, London
2, 441, 1972
- 75 MITCHELL J.R., SHARP A.A.
Platelet clumping in vitro
BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, Oxford
10, 78, 1964

- 76 MUSCHOLL E., RAHN K.H.

Hypertone Kreislaufleiden

in: FÜLLGRAF G., PALM D.

Pharmakotherapie
Klinische Pharmakologie

GUSTAV FISCHER Verlag, Stuttgart, 1975
S.: 78

- 77 MUSTARD J.F., PACKHAM M.A.

Factors influencing platelet function: release,
adhesion and aggregation

PHARMACOLOGICAL REVIEWS, Baltimore
22, 97, 1970

- 78 NILSSON I.M., CRONBERG S.

Gerinnungsphysiologische Befunde bei Thrombosen

FOLIA HAEMATOLOGICA, Leipzig
102, 124, 1975

- 79 NILSSON I.M., ISACSON S.

New aspects of the pathogenesis of thrombo- embolism

PROGRESS IN SURGERY, Basel
11, 46, 1973

- 80 O'BRIEN J.R.

Some effects of adrenaline and anti - adrenaline
compounds on platelets in vitro and in vivo

NATURE, London
200, 763, 1963

- 81 O'BRIEN J.R.

Platelet aggregation. Part 2. Some results from
a new method of study

JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, London
15, 452, 1962

82 OHLER W.

Antikoagulantien- und Fibrinolysebehandlung

in: WOLFF H.P., WEIHRAUCH T.R.

Internistische Therapie

URBAN u. SCHWARZENBERG Verlag, München, Berlin, Wien
1975, S.: 203

83 OLWIN J.H., FAHEY J.L.

Ac - globulin levels in thrombo - embolism

ANNALS OF SURGERY, Philadelphia
132, 443, 1950

84 PAPAHAJOPOULOS D., HANAHAN D.J.

Observations on the interaction of phospholipids
and certain clotting factors in prothrombin
activator formation

BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, Amsterdam
90, 436, 1964

85 PIPER W.

Innere Medizin

SPRINGER Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974
S.: 108

86 PIPER W.

Innere Medizin

SPRINGER Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974
S.: 298

87 POPLAWSKI A., SKORULSKA M., NIEWIAROWSKI S.

Increased platelet adhesiveness in hypertensive
cardiovascular disease

JOURNAL OF ATHEROSCLEROSIS RESEARCH, Amsterdam
8, 721, 1968

88 RATNOFF O.D.

Some recent advances in the study oh hemostasis

CIRCULATION RESEARCH, New York
35, 1, 1974

89 REUTER H.

Die Anwendung von Plättchenfunktionshemmern bei
arteriellen Thrombosen

ZEITSCHRIFT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN, Stuttgart
53, 861, 1977

90 ROBBLEE L.S., SHEPRO D., BELAMARICH F.A., TOWLE C.

Platelet calcium flux and the release reaction

SERIES HAEMATOLOGICA, Kobenhavn
6, 311, 1973

91 SALKY N., DUGDALE M.

Platelet abnormalities in ischemic heart disease

AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, New York
32, 612, 1973

92 SALZMAN E.W.

Cyclic AMP and platelet function

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Boston
286, 358, 1972

93 SALZMAN E.W.

Measurement of platelet adhesiveness. A simple
in vitro technique demonstrating an abnormality
in VON WILLEBRAND'S disease

JOURNAL OF LABORATORY AND CLINICAL MEDICINE, St. Louis
62, 724, 1963

- 94 SALZMAN E.W., HARRIS W.H., DESANCTIS R.W.
Reduction of venous thromboembolism by agents affecting platelet function
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Boston
284, 1287, 1971
- 95 SCHARRER I.
Prophylaxe und Therapie der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose mit Azetylsalizylsäure
in: HACH W.
Die venöse Thrombose
F.K. SCHATTAUER Verlag, Stuttgart - New York, 1976
S.: 64
- 96 SCHEELE K., BÖHM H.W.
Thrombozytäre Funktionsstudien bei und nach dosierter körperlicher Belastung
MEDIZINISCHE WELT, Stuttgart
24, 1126, 1973
- 97 SCHULZ H., LANDGRABER E.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Absorption und Phagozytose von Influenza- Viren durch Thrombozyten
KLINISCHE WOCHENSCHRIFT, Berlin
44, 998, 1968
- 98 SHORE P.A., PLETSCHER A., TCHICH E.G., KUNTZMANN R., BRODIE B.B.
Release of blood platelet serotonin by reserpine and lack of effect on bleeding time
JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, Baltimore
117, 232, 1956

- 99 SIMPSON M.T., OLEWINE D.A., JENKINS C.D.,
RAMPSEY F.H., ZYZANSKI S.J., THOMAS G., HAMES C.G.
Exercise - induced catecholamines and platelet
aggregation in the coronary- prone behaviour pattern
PSYCHOSOMATIC MEDICINE, New York
36, 476, 1974
- 100 STACHURSKA J., WEGRZYNOWICZ Z., LATALLO Z.S.,
KOPEC M.
Mutual interaction between platelets and fibrinogen
and its derivatives
in: PUDLAK P., LIBANSKY J., HERMANSEY F.
The role of platelets in haemostasis and thrombosis
ACTA UNIVERSITATIS CAROLINAE; MEDICA, Praha
Monographia 53 - 54, 1972, S.: 17
- 101 STATLAND B.E., HEAGAN B.M., WHITE J.G.
Uptake of calcium by platelet relaxing factor
NATURE, London
223, 521, 1969
- 102 TRANZER J.P., BAUMGARTNER H.R.
Filling gaps in the vascular endothelium with
blood platelets
NATURE, 216, 1126, 1967
- 103 UHRY P., KAUFMANN H.
Effet anticoagulant des sympatholytiques
BULLETINS ET MEMOIRES DE LA SOCIETE MEDICALE
DES HOPITAUX DE PARIS, Paris
69, 13, 1953
104. VERRY M., VAIHER H., DECHAVANNE M.
Les anomalies plaquettaires au cours du diabete
SEMAINE DES HOPITAUX DE PARIS, Paris
50, 557, 1974

105 VIRCHOW R.

Weitere Untersuchungen über die Verstopfung der Lungenarterie und ihre Folgen

BEITRÄGE ZUR EXPERIMENTELLEN PATHOLOGIE UND
PHYSIOLOGIE, Berlin
2, 21, 1846

106 VON KAULLA E., VON KAULLA K.N.

Zur gerinnungsmäßigen Erfassung der Thrombose-
tendenz

MÜNCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, München
116, 1387, 1974

107 VOSBURGH C.H., RICHARDS A.N.

An experimental study of the sugar content and
extravascular coagulation of the blood after
administration of adrenalin

AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Bethesda
9, 59, 1903

108 WALTON K.W.

Pathogenetic mechanisms in atherosclerosis

AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, New York
35, 542, 1975

109 WATANABE K., CHAO F.C., TULLIS J.L.

Platelet antithrombins: role of thrombin binding
and the release of platelet fibrinogen

BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, Oxford
35, 123, 1977

110 WEBER E.

Praxis und Ergebnisse der klinischen Pharmakologie
und ihre Auswirkung auf die Pharmakotherapie

THERAPIEWOCHE, Karlsruhe
26, 8006, 1975

- 111 WEBER E., GUNDERT - REMY U.

Die Praxis der Arzneimittelleinnahme. Illusion und Realität

ZEITSCHRIFT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN, Stuttgart
54, 57, 1978

- 112 WEISS H.J.

Platelet physiology and abnormalities of platelet function (first of two parts)

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Boston
293, 531, 1975

- 113 WEISS H.J.

Antiplatelet drugs: a new pharmacologic approach to the prevention of thrombosis

AMERICAN HEART JOURNAL, St. Louis
92, 86, 1976

- 114 WOODS B.P., DENNEHY A., CLARKE H.

Some observations on the preparation of platelet-rich plasma

THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, Stuttgart
36, 302, 1976

- 115 ZUCKER M.B., BORRELLI J.

Platelet clumping produced by connective tissue suspensions and by collagen

PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE, New York
109, 779, 1962

Lebenslauf

Ich wurde am 14. Juli 1953 als Sohn des damaligen Regierungs- Oberinspektors Edmund Vogt und seiner Ehefrau Martha in Boppard am Rhein geboren. 1960 erfolgte meine Einschulung in die katholische Volksschule in Boppard. Nach vier Jahren wechselte ich in das jetzige KANT - Gymnasium am selben Ort über. Hier habe ich 1972 das Abitur abgelegt. Mit dem Wintersemester 1972/73 nahm ich mein Medizinstudium an der JOHANNES GUTENBERG - Universität in Mainz auf. Nach der Ärztlichen Vorprüfung im August 1974 und dem ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ein Jahr später folgte im August 1977 der zweite Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Das Praktische Jahr im Brüderkrankenhaus in Trier habe ich mit dem schriftlichen und mündlichen dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung erfolgreich abgeschlossen. Am 6. November 1978 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

